4 H 2

THÈSE

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1921 — THÈSE — N° —

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

PAR

C.-W. ANDERSON

Préparateur au Laboratoire de Parasitologie
de la Faculté de Médecine

RÉACTIONS NÉOPLASIQUES

PROVOQUÉES

PAR LES HELMINTHES

LEURS RAPPORTS AVEC LE PROBLÈME DU CANCER

Président : M. BRUMPT, *professeur*

PARIS
IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE
JOUVE & Cie, ÉDITEURS
15, rue Racine, 15

1921

LANE LIBRARY

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

LE DOYEN : M. ROGER
ASSESSEUR : G. POUCHET

PROFESSEURS

	MM
Anatomie	NICOLAS
Anatomie médico-chirurgicale	CUNEO
Physiologie	Ch. RICHET
Physique médicale	André BROCA
Chimie organique et Chimie générale	DESGREZ
Bactériologie	BEZANÇON
Parasitologie et Histoire naturelle médicale	BRUMPT
Pathologie et Thérapeutique générales	Marcel LABBÉ
Pathologie médicale	RENON
Pathologie chirurgicale	LECENE
Anatomie pathologique	LETULLE
Histologie	PRENANT
Opérations et appareils	Pierre DUVAL
Pharmacologie et matière médicale	POUCHET
Thérapeutique	CARNOT
Hygiène	BERNARD
Médecine légale	BALTHAZARD
Histoire de la médecine et de la chirurgie	MENETRIER
Pathologie expérimentale et comparée	ROGER
Clinique médicale	ACHARD, WIDAL, GILBERT, CHAUFFARD
Hygiène et clinique de la 1re enfance	MARFAN
Clinique des maladies des enfants	NOBECOURT
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	DUPRÉ
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	JEANSELME
Clinique des maladies du système nerveux	Pierre MARIE
Clinique des maladies contagieuses	TEISSIER
Clinique chirurgicale	DELBET, GOSSET, LEJARS, HARTMANN
Clinique ophtalmologique	Dr LAPERSONNE
Clinique des maladies des voies urinaires	LEGUEU
Clinique d'accouchements	BAR, COUVELAIRE, BRINDEAU
Clinique gynécologique	J.-L. FAURE
Clinique chirurgicale infantile	Auguste BROCA
Clinique thérapeutique	VAQUEZ
Clinique d'Oto-rhino-laryngologie	SEBILEAU

AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.

ABRAMI	DUVOIR	LARDENNOIS	RATHERY
ALGLAVE	FIESSINGER	LELORIER	RETTERER
BASSET	GARNIER	LEMIERRE	RIBIERRE
BAUDOUIN	GOUGEROT	LEQUEUX	RICHAUD
BLANCHETIERE	GREGOIRE	LEREBOULLET	ROUSSY
BRANCA	GUENIOT	LERI	ROUVIERE
CAMUS	GUILLAIN	LEVY-SOLAL	SCHWARTZ(A.)
CHAMPY	GUILLEMINOT	MATHIEU	TANON
CHEVASSU	HEITZ-BOYER	METZGER	TERRIEN
CHIRAY	JOYEUX	MOCQUOT	TIFFENEAU
CLERC	LABBE Henri	MULON	VILLARET
DEBRE	LAIGNEL-LAVASTINE	OKINCZYC	
DESMAREST	LANGLOIS	PHILIBERT	

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'École a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A NOTRE PRÉSIDENT DE THÈSE

M. le Professeur BRUMPT

Membre de l'Académie de Médecine

Inspirateur de ce travail

A M. le Professeur SEBILEAU à qui nous devons le parachèvement de nos études cliniques et qui nous fit le très grand honneur de nous choisir comme préparateur.

A M. le Professeur BEZANÇON, dont les leçons constitueront toujours l'assise de nos travaux ultérieurs.

A M. le Professeur agrégé ROUSSY, près de qui nous avons toujours trouvé le plus bienveillant accueil et qui jamais ne nous ménagea ses conseils.

A M. le Professeur agrégé JOYEUX, à M. le Professeur agrégé NEVEU-LEMAIRE, chef des Travaux pratiques à la Faculté de Médecine, à M. le Docteur LANGERON, chef de Laboratoire à la Faculté de Médecine, pour la part qu'ils ont si complaisamment prise à la révision de la partie zoologique de cette thèse.

77418

A M. le Professeur agrégé PHILIBERT pour les enseignements précieux dus à son esprit critique.

A M. le Docteur LEMAITRE, Oto-rhino-laryngologiste des hôpitaux qui, le premier, nous orienta vers les travaux de Laboratoire et dirigea nos recherches initiales.

A M. le Docteur AMEUILLE, médecin des hôpitaux, pour les conseils éclairés qu'il nous prodigua sans compter.

A M. le Docteur LEROUX qui voulut bien nous initier à la technique anatomo-pathologique.

RÉACTIONS NÉOPLASTIQUES

PROVOQUÉES

PAR LES HELMINTHES

LEURS RAPPORTS AVEC LE PROBLÈME DU CANCER

INTRODUCTION

La science, dit Letulle, ne possède encore à l'heure actuelle qu'un nombre très restreint de données générales sur le problème des tumeurs malignes. Plusieurs théories ont tour à tour enthousiasmé, puis déçu leurs auteurs : aucune n'est parvenue à s'imposer.

L'ère des recherches avait été marquée au début par une attaque de front du mystérieux processus, mais bientôt les chercheurs renonçant à cette tactique devaient sérier les questions, discipliner leurs efforts et appeler à leur aide la Méthode. Leur pénible labeur fut récompensé. Après de longs tâtonnements, après un dur travail de mise en place sous le contrôle de l'expérience, ils purent délimiter le problème et le restreindre, ayant enfin posé les bases d'une classification des tumeurs. L'Œuvre cependant n'est

encore qu'à peine ébauchée. La cause nous échappe toujours. Et pourtant, ainsi que le font remarquer Roussy et Leroux, la tumeur maligne apparaît de moins en moins comme une entité. Les progrès de la bactériologie, de la parasitologie, font reculer chaque jour les frontières de la tumeur vraie et en éclairant les faits à la lueur des idées défendues par Ménétrier, on prend conscience de s'être enfin engagé dans la voie féconde qui, pas à pas, doit conduire à la synthèse définitive.

L'étude des réactions néoplastiques provoquées par les helminthes constitue le type de la synthèse partielle, et c'est bien modestement que séduit par les perspectives qu'elle nous offre, nous présentons cette hâtive mise au point. A l'heure où nos classes terminées nos études commencent, il ne saurait être question pour nous de traiter un des plus vastes sujets de la pathologie générale. Bien plus, entravé par certaines circonstances, nous serons limité dans notre développement et en définitive notre travail ne constituera qu'un léger appoint qui peut-être suggérera à d'autres l'idée d'études plus approfondies. S'il leur permettait seulement de s'orienter au milieu de l'extrême confusion née de l'inexacte interprétation des faits, nous aurions fait œuvre utile.

CHAPITRE I

LISTE DES HELMINTHES PRODUCTEURS DE LÉSIONS NÉOPLASTIQUES

D'une façon générale, ainsi que le dit J. Raspail, chez l'homme et chez les divers animaux, la présence des vers dans les organes est compatible avec l'intégrité de ces organes ; souvent aucun phénomène ne vient déceler l'existence des entozoaires soit dans les cavités, soit dans les parenchymes, quoiqu'ils puissent en renfermer un nombre considérable. La structure ou les fonctions des parties qui donnent asile à ces parasites ne reçoivent ordinairement de leur présence aucune atteinte et la santé de l'individu qui les porte n'est nullement troublée. Néanmoins les helminthes amènent fréquemment des altérations pathologiques : inflammation, kystes, nodules, tumeurs. Pendant longtemps ces lésions furent imparfaitement observées. Le côté zoologique et systématique de la question tenait la plus grande place dans les préoccupations des auteurs. C'est Henri Moïnichen qui en 1655 fit le premier mention des désordres que nous allons passer en revue et depuis, sous l'impulsion donnée par l'anatomo-pathologie,

on a dû considérablement élargir le cadre de l'action pathogène des vers. Avant d'aborder la discussion des lésions néoplastiques observées, nous allons préalablement dresser la liste des helminthes producteurs de ces formations nodulaires et tumorales dans les termes mêmes employés par les différents auteurs. Nous éliminerons les lésions inflammatoires banales et les kystes proprement dits et nous ne retiendrons parmi ces dernières productions, qui n'entrent pas dans le cadre de ce travail, que celles qui pourraient être utilisables. Dans notre énumération, nous adopterons l'ordre zoologique.

CESTODES

Tænia solium. — Larve. Porc, homme, singe, sanglier, chevreuil, mouton, chien, chat ; kystes à siège variable (muscles, œil, cerveau, etc.).

Tænia crassicollis. — Larve. Chat, intestin, inflammation, foie du rat, souris ; tumeurs.

Tænia echinococcus. — Larve. Homme ; tumeurs.

Tænia multilocularis. — Larve. Homme, porc, foie ; tumeurs.

Stilesia ovipunctata. — Adulte. Mouton, intestin ; nodules.

Davainea proglottina. — Adulte. Gallinacés, intestin ; nodules.

Davainea bothrioplitis. — Adulte. Poule, intestin ; nodules.

Bothriocephalus Mansoni. — Larve. Homme ; tumeurs à sièges variables.

TRÉMATODES

Fasciola hepatica. — Adulte. Canaux biliaires du mouton et du bœuf, également observé chez le buffle, la chèvre, le chameau, le lama, le cheval, l'âne, le cochon, le lapin domestique, le lapin de garenne, le lièvre, le cobaye, l'homme ; tumeurs.

Dicrocœlium dentriticum. — Adulte. Canaux biliaires du mouton, bœuf, âne, chèvre, porc, lapin, homme ; hyperplasie conjonctive.

Opisthorchis felineus. — Adulte. Canaux biliaires et pancréatiques, homme, chien, chat ; tumeurs.

Clonorchis sinensis. — Adulte. Canaux biliaires et pancréatiques ; hyperplasie conjonctive (Katsurada, Fuzii, Yamagiwa, Watanabe).

Paragonimus Westermanni. — Adulte. Poumon, homme, tigre, chien, chat, porc ; nodules. Transformation de l'épithélium cubique en épithélium pavimenteux stratifié dans les bronchioles.

Schistosomum hœmatobium. — Femelle, œufs. Système veineux, vessie, homme, singe ; tumeurs.

Schistosomum Mansoni. — Femelle, œufs. Intestin, homme : tumeurs.

Schistosomum japonicum. — Œufs. Homme, intestin ; tumeurs (fibro-adénome de Kanamori).

Schistosomum bovis. — Œufs. Ruminants, vessie ; excroissances papillaires.

NÉMATODES

Ascaridés :

Ascaris lumbricoïdes. — Adulte, œufs. Homme, intestin, pancréas ; nodules.

Oxyuris vermicularis. — Adulte. Homme, intestin, peau ; tumeurs sous-cutanées.

Oxyuris curvula. — Œufs. Intestin des équidés ; nodules hépatiques du cheval (Willach).

Heterakis vesicularis. — Adulte. Poule, dindon, faisan ; nodules.

Trichotrachélidés :

Trichuris affinis. — Adulte. Mouton, chèvre, bœuf, foie ; nodules.

Trichosoma crassicauda. — Adulte. Rat, vessie ; papillomes.

Trichinella spiralis. — Larve. Homme, porc, sanglier, rat, muscles, tissu conjonctif inter-fasciculaire ; nodules.

Strongylidés :

Strongylus vulgaris . — Forme agame. Cheval, âne ; anévrysmes, nodules sous-muqueux du cœcum.

Strongylus equinus. — Adulte et forme agame. Equidés ; tumeurs fibro-plastiques du foie, tumeurs sous-muqueuses prises pour des cancers, anévrysmes de l'aorte.

Œsophagostomum Brumpti. — Ver agame. Homme, singe, intestin ; nodules.

Œsophagostomum stephanostomum. — Adulte. Homme, singe, intestin ; nodosités.

Œsophagostomum columbianum. — Larve. Mouton, intestin ; petites tumeurs sous-muqueuses.

Œsophagostomum radiatum. — Larve. Bovins, intestin ; nodules.

Cylicostomum tetracanthum. — Adulte. Equidés, cœcum ; tumeurs.

Trichostrongylus axei. — Adulte. Cheval, âne, estomac ; adénomes.

Ostertagia circumcincta. — Adulte. Mouton, caillette ; nodules.

Ostertagia Ostertagi. — Adulte. Bœuf, caillette ; nodules sous-épithéliaux.

Synthetocaulus rufescens. — Œufs, embryons, adulte. Mouton, chèvre, lapin domestique ; parenchyme pulmonaire ; nodules.

Hæmostrongylus vasorum. — Œufs embryons. Chien, appareil cardio-pulmonaire ; granulations, artérite noduleuse.

Spiruridés :

Habronema megastomum. — Adulte. Equidés ; tumeurs du sac droit de l'estomac.

Filaria irritans (Larve d'un spiroptère du genre *Habronema*). — Cheval ; granulations cutanées habronémose cutanée.

Gongylonema scutatum. — Adulte. Bœuf, cheval, œsophage ; nodules.

Gongylonema neoplasticum Fibiger et Ditlevsen, 1914. — Adulte. Rat, souris, estomac, langue ; tumeurs.

Spirocerca sanguinolenta. — Adulte. Chien, loup, renard, œsophage, tumeurs.

Physaloptera tumefaciens. — Adulte. Singe, estomac ; adénomes.

Acuaria hamulosa (*Dispharagus hamulosus*). — Adulte. Poule ; excroissances charnues du gésier.

Spiroptera uncinata. — Adulte. Oie, muqueuse œsophagienne ; nodules.

Gnathostomidés :

Gnathostoma spinigerum. — Adulte. Chien, estomac ; tumeurs.

Gnathostoma siamense. — Adulte. Sein chez une femme ; nodules.

Filaridés :

Filaria equina. — Adulte. Cheval ; tumeurs cutanées.

Filaria inermis. — Adulte. Homme, âne, cheval ; nodules épiploon ; tumeurs de la conjonctive bulbaire.

Filaria Poeli. — Adulte. Buffle ; athérome, aorte (Sumatra).

Onchocerca volvulus. — Adulte. Deux tumeurs (cuir chevelu, poitrine), enlevées à des indigènes

(Manson, Leuckart). Tumeurs observées par Brumpt chez 5 o/o des pagayeurs (Congo Belge).

Onchocerca cœcutiens. — Adulte. Homme (Guatemala) ; tumeurs. (Dans un cas la tumeur avait perforé la voûte du crâne.)

Onchocerca armillata. — Adulte. Bœuf (Indes) ; athérome, aorte.

Onchocerca reticulata. — Adulte. Cheval, ligament suspenseur du boulet ; fibromes parasitaires.

Onchocerca fasciata. — Adulte. Chameau, tissu conjonctif sous-cutané de la tête ; nodules.

Onchocerca lienalis. — Adulte. Bœuf, muscles ; nodules.

Onchocerca gutturosa. — Adulte. Bœuf, ligament cervical ; tumeurs.

Anguillulidés :

Tylenchus tritici. — Adulte. Blé ; galles.

Heterodera radiciola. — Adulte. Anguillulose de la racine, galles.

Heterodera Schachti. — Adulte. Betterave ; galles.

Nématodes non classés :

Dioctophyme visceralis (*Strongylus gigas*). — Adulte. Chien, cheval, bœuf, rein parenchyme ; hyperplasie conjonctive.

Hystrichis elegans. — Adulte. Palmipèdes ; nodules œsophagiens.

Hystrichis tricolor. — Adulte. Canard sauvage,

domestique, ventricule succenturié ; hyperplasie conjonctive.

Filaroïdes mustelarum. — Fouine, martre, putois, poumon ; nodules.

Agamonematodum Gaylordi (Larve d'un adulte inconnu). — Chien, hyperplasies thyroïdiennes après ingestion de détritus provenant d'étangs.

ACANTHOCÉPHALES

Giganthorhynchus hiradinaceus. — Adulte. Porc, intestin ; nodules.

CHAPITRE II

LÉSIONS A TYPE INFLAMMATOIRE

Ayant terminé avec l'aride exposé qui précède, nous allons choisir quelques-unes des lésions signalées parmi les plus caractéristiques et les analyser afin d'en dégager les faits d'ordre général qui nous conduiront pas à pas vers les conclusions qui s'imposent.

Lésions inflammatoires dans l'échinococcose. — Examinons tout d'abord les granulations miliaires que l'on rencontre dans le péritoine dans certains cas d'échinococcose. C'est de Quervain qui en 1897 en donna la première description histologique un peu détaillée. Son examen avait porté sur un morceau d'épiploon. Cette pièce renfermait un nodule de 1 à 2 millimètres et un certain nombre de tubercules beaucoup plus petits. Le tissu fondamental était constitué par un tissu conjonctif très riche en cellules et fortement vascularisé par endroits. Il ne s'agissait évidemment pas de tissu épiploïque normal, mais d'une néoformation cellulaire. On ne constatait plus de tissu adipeux qu'en un point. Les plus petits nodules se composaient de quelques cel-

lules géantes (parfois 2 seulement) autour desquelles le tissu conjonctif riche en cellules était disposé concentriquement. Dans les nodules plus gros, entre les cellules géantes, surtout vers la périphérie on trouvait des cellules épithélioïdes.

Voyons maintenant, d'après Brumpt, les lésions de l'échinococcose alvéolaire décrites pour la première fois par Bühl en 1852.

Dans le foie, la lésion type est constituée par une masse généralement volumineuse pouvant atteindre et même dépasser le volume d'une tête adulte. Cette masse solide et de consistance cartilagineuse à la périphérie est au contraire diffluente et nécrosée dans ses parties centrales. A la coupe elle se montre dépourvue de limites nettes, ce qui la distingue et de l'échinococcose uniloculaire humaine et de l'échinococcose multiloculaire du bœuf. On constate la présence de petites cavités dont l'aspect ressemble aux alvéoles du pain bis ; leurs dimensions varient entre quelques dixièmes de millimètres et 5 à 6 millimètres. Les plus grandes alvéoles se trouvent quelquefois à la périphérie, mais en général, c'est l'inverse. Le plus souvent le centre de la néoformation est occupée par une grande poche de forme anfractueuse renfermant une bouillie verdâtre ou grisâtre formée de granulations graisseuses, de cristaux d'hématoïdine, de cholestérine, de corpuscules calcaires et de divers débris parasitaires.

Sur des coupes histologiques, on constate un stroma fibroïde qui devient amorphe et vitreux au

contact de la cuticule. On observe fréquemment dans cette zone des cellules géantes.

Lésions inflammatoires dans l'œsophagostomose. — Poursuivant notre étude, nous dirons quelques mots de l'œsophagostomose nodulaire (1). Anatomiquement cette affection se traduit par la formation de nodules tuberculiformes parfois au nombre de plusieurs milliers et dont généralement la taille varie d'une tête d'épingle à un pois, quelquefois une noisette. Histologiquement les granulations siègent dans la sous-muqueuse. De structure d'abord inflammatoire, elles se transforment bientôt en autant de petits abcès qui s'ouvrent dans le canal digestif, y laissant échapper leurs vers et subissent ensuite la dégénérescence caséo-calcaire.

Chaque tumeur renferme un jeune œsophagostome de taille et de développement variables.

Lésions inflammatoires dans l'oxyurose. — Voyons également certains accidents qu'il convient de signaler et qui sont les lésions sous-cutanées ou sous-muqueuses produites par la pullulation des oxyures. Frœlich a rapporté un cas d'abcès situé à peu de distance de l'anus. Incisé, il laissa échapper des quantités énormes d'oxyures vivants. Wegener a publié aussi un cas fort curieux. Il observa en faisant l'autopsie d'une fillette de 5 ans, morte de scarlatine, un gonflement récent des follicules clos des plaques de Peyer et des ganglions mésentériques ; trois plaques de Peyer étaient farcies de corpuscules

1. Marotel (G.), *Journ. med. vét.*, t. LIX, 1908.

calcaires de la grosseur d'une tête d'épingle. L'examen microscopique des tissus démontra que ces curieuses lésions étaient dues à la présence d'oxyures logés dans le tissu lymphoïde.

Lésions filariennes inflammatoires chez le bœuf et le buffle en Indo-Chine. — Les lésions athéromateuses de l'aorte provoquées chez le buffle et le bœuf par *Filaria Poeli* et *Onchocerca armillata*, méritent, elles aussi, de retenir notre attention. Voici ce qui ressort des études de Bernard et Bauche à ce sujet.

Les buffles et les bœufs abattus à Hué (Annam) pour la consommation locale présentent très fréquemment de l'athérome de l'aorte. En étudiant cette lésion ces auteurs ont constaté qu'elle était due à l'évolution dans les tissus du vaisseau de deux parasites dont l'un est commun au buffle et au bœuf, l'autre particulier au bœuf.

Dans la filariose commune 83 o/o des buffles et 1 o/o des bœufs observés présentaient à la face interne de l'aorte des nodules dont la grosseur variait du volume d'un petit pois à celui d'une noisette et auxquels étaient appendus des nématodes de longueur oscillant entre 5 et 28 centimètres. Ces nodules étaient répartis au nombre de 1 à 12 environ sur une longueur de 40 centimètres à partir de l'origine de la crosse de l'aorte et sur la paroi supérieure de ce vaisseau. En disséquant les tissus qui les constituait on mettait à jour :

a) d'une façon constante l'extrémité antérieure

filiforme de 1,5 à 2,5 centimètres de longueur d'un ver se continuant en augmentant de volume dans la lumière de l'aorte, ayant les caractères d'une filaire femelle.

b) d'une façon inconstante un ver filiforme de 5 à 7 centimètres de longueur ayant les caractères d'une filaire mâle.

Dans les lésions macroscopiques de l'aorte sa surface interne, dans toute la partie où étaient disséminés les nodules était plissée, tomenteuse, rugueuse et épaissie. Ces caractères athéromateux contrastaient avec l'aspect lisse et la souplesse des régions non parasitées du vaisseau. Dans l'intervalle des nodules irrégulièrement répartis, tantôt presque contigus deux à deux, tantôt distants de plusieurs centimètres, on observait des taches plus blanches, arrondies, dont le diamètre mesurait 1 centimètre environ et qui avaient l'apparence du tissu cicatriciel. Elles présentaient au centre un ombilic d'où partaient des plis d'un faible relief. De l'ombilic se détachait parfois une bride de tissu fibreux qui flottait librement ou se soudait à la paroi du vaisseau.

Les nodules se présentaient sous trois aspects : les plus nombreux de forme olivaire ou arrondie étaient lisses, brillants, nacrés. Ils présentaient en quelques endroits des vésicules verdâtres et donnaient au toucher une résistance fibreuse.

Quelques-uns étaient arrondis, ils avaient une surface brillante, plissée, muriforme et de couleur

verdâtre. Leur consistance était molle, caséeuse. D'autres de teinte brunâtre avaient une consistance calcaire ; sur un certain nombre d'aortes, on pouvait observer toutes les transitions entre ces trois formes. La filaire émergeait sur un point quelconque de la surface du nodule.

Quel que fut l'aspect macroscopique du nodule, la constitution microscopique comportait les mêmes éléments essentiels.

Les filaires mâles et femelles étaient logées entre la tunique moyenne élastique de l'aorte et la tunique interne. Autour des parasites se constituait un foyer granuleux de couleur verdâtre qui décollait l'endartère de la tunique moyenne. Cette dernière était amincie et refoulée ; les faisceaux élastiques grêles étaient dissociés, quelques fibres musculaires avaient un aspect hyalin. La tunique externe était normale ; le foyer se développait dans la couche striée de l'endartère faisant saillir la couche sous-endothéliale et l'endothélium dans la lumière du vaisseau. Ce foyer était dû à l'infiltration des couches striées et endothéliale par le tissu conjonctif, des cellules étoilées, des leucocytes mono et polynucléaires. Quelques noyaux calcaires se formaient dans son épaisseur. Ces lésions de l'aorte avaient tous les caractères histologiques de l'athérome. Les parties du vaisseau qui s'étendaient entre les divers nodules subissaient une infiltration de même nature.

D'après ces auteurs, au début de son évolution, la néoproduction a une consistance caséeuse ; elle est

muriforme, irrégulière et dépressible sous le doigt. Puis les fibres conjonctives se multiplient, les noyaux calcaires se forment, l'endartère épaissie, fortement tendue, prend un aspect lisse, brillant, nacré et une consistance fibreuse. Les noyaux calcaires envahissent le foyer caséo-fibreux, les parasites se calcifient à leur tour, toute la masse s'atrophie, prend la teinte brunâtre. Dans une dernière phase, l'atrophie s'accentue, il ne reste plus qu'une plaque fibreuse à aspect cicatriciel. Le corps de la filaire femelle flottant dans la lumière du vaisseau subit la même évolution dont le dernier terme est la constitution des brides fibreuses décrites plus haut. Sur des frottis de la partie caséeuse du nodule, on peut constater l'existence d'embryons morts.

Lésions inflammatoires dans la cysticercose. — L'examen anatomique d'un cysticerque que nous allons entreprendre maintenant nous facilitera davantage encore l'accès du but que nous poursuivons.

Cornil et Auvray ont écrit à l'occasion d'un examen pratiqué par eux : « Sur les coupes comprenant toute l'épaisseur de la paroi, on voit à la périphérie, des faisceaux musculaires striés normaux séparés par de la graisse et du tissu conjonctif. Lorsqu'on se rapproche de la poche qui contient le cysticerque, les faisceaux musculaires sont séparés les uns des autres par une plus grande quantité de tissu conjonctif. Beaucoup de ces faisceaux musculaires sont en dégénérescence vitreuse et entourés de cellules conjonc-

tives pourvues de plusieurs noyaux qui appartiennent au sarcolemme. Cette lésion reconnaît pour cause une inflammation chronique des muscles. La surface interne de la poche qui contient le parasite est formée d'une couche de tissu inflammatoire très riche en cellules géantes. Là les faisceaux musculaires n'existent plus ; le tissu conjonctif enflammé qui entourait les fibres musculaires se continue directement avec un tissu conjonctif très vascularisé, fibrillaire, contenant des cellules de tissu conjonctif ou fibroblastes, ovoïdes ou étoilées, des leucocytes mononucléaires et des mononucléaires à noyaux ronds ou ovoïdes. Les capillaires de nouvelle formation situés entre ces cellules sont formés d'une seule couche de grandes cellules endothéliales. Cette membrane ne différerait pas du tissu des bourgeons charnus, des plaies ou inflammations bourgeonnantes banales du tissu conjonctif s'il n'y avait à sa surface une quantité considérable de cellules géantes. »

Lésions inflammatoires dans l'ascaridiose. — Mentionnons rapidement les lésions curieuses produites par *Ascaris lumbricoides* qui ont pu entraîner des erreurs de diagnostic (Georges Railliet, Thèse Paris, 1911) et les nodules à cellules géantes trouvés dans le pancréas de l'homme (Murroya) et déterminés par les œufs de ce nématode, puis nous terminerons en exposant à propos des Trichines ce que dit Letulle du « nodule parasitaire » : « Les parasites se fixent dans les muscles striés, tantôt au niveau des espaces inter-fasciculaires, tantôt dans la

fibre musculaire elle-même et le nodule qui en résulte est caractéristique : un ou plusieurs des parasites s'enroulent au centre de la lésion, d'aspect kystiforme au début, et plus tard calcifié. Le périmysium et les fibres musculaires enflammées entourent le parasite d'une coque fibroïde réactionnelle. De son côté le parasite secrète une membrane chitineuse qui l'isole du tissu musculaire. Tel est le nodule parasitaire. »

Considérations relatives à la terminologie des lésions provoquées par les helminthes. — Notre analyse achevée, voyons ce qui se dégage de l'étude de toutes ces lésions. Et d'abord un trait les relie toutes : leur allure inflammatoire au sens histopathologique du mot. Un second caractère commun à la presque totalité s'impose de même à notre attention : leur aspect macroscopique nodulaire. Nous pouvons également constater que le processus réactionnel déclanché va au maximum jusqu'à la constitution d'une coque fibroïde enveloppante. Tous ces faits ont une importance capitale et il était indispensable de les préciser. Une confusion extrême règne en effet chez tous les auteurs : on décrit des lésions identiques sous le nom d'abcès, tubercules, nodules. Ercolani même n'avait-il pas proposé le terme de tumeur ! Nous verrons plus loin les raisons que nous avions de vouloir agiter ainsi cette question de terminologie. Cornil et Ranvier après avoir rappelé que les inflammations chroniques affectent souvent la forme de nodules qui ont pu être rangés parmi les tumeurs donnent une rapide description des altéra-

tions histologiques de ces productions inflammatoires. « Les lésions les plus typiques de ce groupe, disent ces auteurs, correspondent au tissu de granulation des Allemands. Le plus ordinairement il s'agit de néoformations conjonctivo-vasculaires, de petits grains, de plaques ou granulome encore désignés sous le nom d'inflammation nodulaire... Certains parasites peuvent former des granulations. Le strongle géant par exemple constitue à lui seul une granulation inflammatoire dont il occupe le centre. De même pour la trichine musculaire. »

L'opinion de ces maîtres fait autorité.

Il conviendrait donc de se mettre d'accord sur une appellation définitive : nodule, tubercule, ou toute autre ; mais nous rejetons formellement celle de tumeur qui ici, comme très souvent ailleurs du reste en pathologie, ne s'applique pas aux lésions observées. Galli-Vallerio déjà, dans son étude sur les « néoformations nodulaires dans l'organisme de l'homme et des animaux domestiques » (Parme, 1897) avait effleuré le problème. Mais l'idée qui avait présidé à la rédaction de cet ouvrage était uniquement d'établir les caractères histologiques de ces lésions afin que l'on put facilement les différencier d'avec les lésions tuberculeuses, lépreuses, syphilitiques ou morveuses. L'intérêt pratique était considérable. Aujourd'hui de curieuses observations suivies de troublantes expériences nous ont fait franchir un pas de plus. Toutefois au moment où de tous côtés on s'engage dans cette voie nouvelle, nous avons cru qu'une utile con-

tribution à l'œuvre serait d'apporter quelques précisions dans la série des faits qui pouvaient par leur confusion ternir son éclat, obscurcir sa compréhension et entraver son libre développement. Personne donc, nous en sommes persuadés, ne viendra contester l'importance de ces toutes apparentes subtilités.

CHAPITRE III

LÉSIONS A TYPES MÉTAPLASIQUE ET HYPERPLASIQUE

Nous avons dit que pour toutes les néoformations jusqu'ici par nous étudiées, le terme de tumeur devait être écarté. Nous allons passer en revue maintenant des lésions auxquelles il paraît plus légitime de l'appliquer.

Eliminons auparavant les lésions d'ordre métaplasique observées par Katsurada, Brumpt, dans la distomatose pulmonaire dans lesquelles l'épithélium cylindrique des petites bronchioles se transforme en épithélium pavimenteux stratifié, puis voyons les lésions que Lowenstein a trouvé chez des rats infestés par *Trichosoma crassicauda*.

Lésions hyperplasiques d'origine trichosomienne (*cas Lowenstein*). — Ses recherches avaient porté sur 54 rats de 4 origines différentes. La première série de 34 rats comportait 18 individus parasités : seize fois les nématodes avaient envahi la vessie, une fois le rein, une fois le rein et l'uretère. Les lésions étaient : quatre fois des papillomes de la vessie, cinq fois une simple prolifération de l'épi-

thélium pavimenteux de la vessie, quatre fois une prolifération de l'épithélium de revêtement du bassinet. Aucune lésion de la muqueuse vésicale chez les animaux non parasités. Une autre série de 9 rats avait montré 5 vessies parasitées dont 4 présentaient des papillomes. Enfin sur les 11 derniers rats, 2 seulement étaient infestés et portaient des lésions légères de la vessie.

Le seul intérêt de ces observations réside dans le fait que Lowenstein ne signale à leur propos que de simples proliférations cellulaires.

Lésions hyperplasiques d'origine bilharzienne (*cas Letulle*). — Abordons maintenant une étude beaucoup plus importante. Elle a trait aux lésions décrites par Letulle au cours de l'examen histologique de l'intestin d'un vieillard mort de bilharziose intestinale.

Après avoir décrit les lésions inflammatoires et sclérosantes de la muqueuse du gros intestin causées par la présence des œufs de bilharzie, cet auteur poursuit : « la seconde série des altérations subie par la muqueuse consiste en un travail d'hypertrophie excessive, en une hyperplasie considérable, souvent même désordonnée, des deux plus importantes des parties constitutives de la muqueuse : la gangue conjonctivo-vasculaire et le tissu glandulaire épithélial. » A l'examen macroscopique l'intestin présentait une trentaine de saillies verruqueuses rappelant les adénomes sessiles du rectum. Examinons une coupe passant par ces saillies :

Gangue conjonctivo-vasculaire. — Partout où la muqueuse est épaissie et surtout dans les points où la saillie devient adénomateuse, le tissu conjonctif s'élève, s'étale et prend des proportions anormales. Il s'hyperplasie jusqu'à atteindre et dépasser parfois 1 cm. 1/2 d'épaisseur. Les travées connectives sont plus larges et plus denses qu'à l'état normal. Elles s'entrecroisent dans tous les sens, cloisonnant la coupe de nombreux tractus fibreux. Lorsque les glandes muqueuses subissent un processus analogue, se développent et s'hyperplasient, le squelette connectif qui les entoure suit l'évolution hypernutritive qui entraîne tout l'organe intestinal et s'hypertrophie de son côté proportionnellement au « molimen » hyperglandulaire du voisinage. Souvent alors il arrive que le sommet du relief adénomateux qui a bourgeonné au-dessus de la muqueuse se couronne pour ainsi dire d'un vaste dôme conjonctivo-vasculaire privé entièrement de glandes de Lierberkühn et monstrueusement hyperplasié.

Glandes de Lieberkühn. — La caractéristique des îlots adénomateux est donnée par deux sortes de lésions hypernutritives frappant les glandes en tube simple de l'intestin : l'hypertrophie et l'hyperplasie nodulaire. Sur les points où la muqueuse apparaît considérablement épaissie, les glandes de Lieberkühn suivent l'évolution hypernutritive de la membrane et s'allongent en proportion (jusqu'à 180 μ). De plus, sous la poussée qu'entretiennent non loin d'elle les œufs de Bilharzie, la glande force ses limites

et rompt ses entraves héréditaires qui avaient fait d'elle un simple tube cylindrique : elle se ramifie. Les épithéliums cylindriques qui tapissent sur une seule couche sa face interne, se tuméfient, s'allongent et prolifèrent, leurs noyaux subissent à l'envi la multiplication karyokinétique au fur et à mesure que des culs-de-sac nouveaux font saillie à la surface externe de la glande ainsi soumise à une hypertrophie monstrueuse. Le tissu conjonctivo-vasculaire qui entoure la glande, vaincu par cet effort incessant exercé sur lui par le tissu épithélial cède, recule, tout en s'hyperplasiant lui aussi, mais jamais, du moins dans les innombrables coupes examinées par Letulle à ce point de vue, la règle anatomo-physiologique qui imposa aux épithéliums glandulaires de la muqueuse intestinale une barrière conjonctive n'a été violée. Le volume de ces glandes devenues adénomateuse est invraisemblable. Les mensurations normales, 162 μ sur 65 μ passent à 750 μ sur 450 μ.

Muscularis mucosæ. — Les lésions inflammatoires la respectent mais l'épaisseur des couches musculeuses devient excessive sous l'effet de l'hyperplasie. Au lieu d'une seule couche bien limitée de fibres musculaires lisses réunies en faisceaux minces, toujours parallèles à la surface de l'intestin, le muscle de la muqueuse se décompose en plusieurs couches plus ou moins marquées. Souvent on peut y compter trois couches distinctes.

Couche sous-muqueuse. — Sur les coupes micros-

copiques la couche sous-muqueuse apparaît transformée en une large plaque de tissu fibreux condensé. Les lésions les plus curieuses sont celles qui intéressent les vaisseaux surtout les veines (hypergénèse élastique et endophlébite, mais intégrité de l'endothélium). D'autre part la sous-muqueuse est infectée au-dessous de la muqueuse ulcérée. Mais ce point nous intéresse moins. Enfin l'état des couches musculeuses est remarquable par son intégrité manifeste.

En résumé donc, laissant de côté les ulcérations produites, les caractéristiques de l'ensemble de ces lésions bilharziennes sont : l'hyperplasie et la sclérose.

Considérations générales sur les lésions à type hyperplasique. — Il semblerait que dans le cas précédent nous tenions un exemple de tumeur vraie. Mais Letulle nous déclare formellement : dans mon cas, aucune confusion ne saurait se produire entre les simples hyperplasies des éléments et tissus occasionnées par la bilharziose et les tumeurs proprement dites.

Nous pouvons conclure de la même façon pour toutes les néoformations type Lowenstein : hyperplasie pure. Cependant Albarran et Bernard ont pu tirer des conclusions toutes opposées. C'est qu'il s'agissait en l'espèce de lésions bien différentes. Nous n'avons choisi le cas Letulle que comme un exemple volontairement déterminé. Les observations type Albarran-Bernard rentrent dans le cadre d'un chapitre nouveau que nous allons maintenant aborder.

CHAPITRE IV

LÉSIONS TUMORALES ÉQUIVOQUES

Depuis longtemps quelques observateurs frappés par la singulière allure évolutive de certaines productions vermineuses avaient cru percevoir une certaine analogie entre le processus néoplasique qu'ils étudiaient et celui des tumeurs malignes. C'est qu'en effet à côté des lésions que nous avons décrites plus haut, et que nous avons systématiquement rangées dans un ordre préconçu, il y a place pour toute une série de néoproductions qui n'ont pas ces caractères de simplicité et de pureté et qui affectent une allure maligne les rapprochant des tumeurs vraies,des cancers. Nous allons en décrire quelques-unes afin de montrer combien l'interprétation en peut être délicate.

Lésions d'origine bilharzienne simulant un carcinome (*Cas Symmers*). — Citons d'abord le cas rapporté par Mlle Saffro dans sa thèse. Il s'agissait d'un utérus présenté au Congrès du Caire en 1905 par Symmers et que l'on avait enlevé par hystérectomie après un diagnostic de cancer du col. Les lésions simulaient un carcinome. L'examen de la

tumeur montra qu'elle était en réalité un volumineux papillome rameux dont le tissu était farci d'œufs de bilharzie.

Lésions d'origine échinococcique (*Cas Loumeau*). — Le cas précédent n'intéressait que par l'aspect macroscopique. Il en existe bon nombre cependant dans lesquels on ne saurait dire où s'arrête la prolifération simple et où commence la néoplasie vraie. Ainsi Loumeau dans un cas d'échinococcose rénale signale que la substance rénale respectée par les formations kystiques était à peu près entièrement infiltrée de lymphocytes et surtout d'éosinophiles en nombre considérable et extraordinaire, au point de réaliser une véritable tumeur éosinophilique substituée au parenchyme rénal. Par endroits l'épithélium des tubes urinifères avait proliféré et formé des adénomes pouvant aller jusqu'à l'épithélioma papillaire.

Remarques de Dévé concernant les lésions de l'échinococcose alvéolaire. — F. Dévé (1) d'autre part attire l'attention sur l'extension périphérique progressive des lésions dans l'échinococcose alvéolaire. Il nous dit dans son rapport : la propagation des lésions parasitaires dans les tissus ambiants sains, se fait soit de proche en proche soit par fusées à distance, par traînées rameuses suivant les espaces conjonctivo-lymphatiques et vasculaires (généralement le long des espaces portes). Par cette tendance

1. Rapport au Ier Congrès international de pathologie comparée, 17 octobre 1912.

à l'infiltration, l'échinococcose alvéolaire se comporte comme une néoplasie maligne. Ce n'est d'ailleurs pas le seul point par lequel elle se rapproche du cancer. Comme lui, elle est susceptible de s'accompagner d'adénopathies satellites spécifiques. Comme lui elle est capable de donner naissance à des métastases à distance, reconnaissant pour origine des embolies spécifiques.

Remarques de Tauflieb et Brumpt concernant les lésions de la distomatose. — Parallèlement R. Tauflieb étudiant une coupe de foie de mouton atteint de distomatose nous rapporte que la couche musculo-conjonctive présente une épaisseur considérable. Les proliférations épithéliales se sont infiltrées dans toute la masse conjonctive et sont si abondantes qu'elles dépassent les frontières d'une simple hyperplasie et prennent des caractères presque néoplasiques. Ch. Feuvrier-Laforêt s'exprime de même : La présence de parasites tels que les Douves, dans les voies biliaires est capable d'amener des réactions épithéliales et adénomateuses en tous points semblables aux cancers les mieux caractérisés. Par suite de l'obstruction des voies biliaires il se produit une hypertrophie des cellules épithéliales ainsi que du tissu conjonctif de la paroi des canaux, il se forme ainsi dans leur lumière des bourgeons épithéliaux ou adénomateux sous forme de masses irrégulières. La prolifération conjonctive se propage sans relâche dans deux directions. En même temps que le tissu de sclérose se creuse de capillaires, il

envahit peu à peu les lumières des canaux, les rétrécit et s'oppose au cours normal de la bile. En dehors il s'accroît aux dépens du parenchyme hépatique, encercle peu à peu ses lobules et détermine ainsi la cirrhose. Dans ce tissu conjonctif interlobulaire néoformé, apparaissent de nouveaux canaux biliaires dont l'épithélium peut proliférer à son tour et donner naissance à de véritables tumeurs dont la structure rappelle celle des tumeurs malignes.

Voici pour terminer l'opinion de Brumpt : Dans la distomatose (obs. faites chez l'homme) les lésions miscroscopiques portent d'abord sur les canaux biliaires et secondairement sur le parenchyme hépatique. Les canaux biliaires présentent comme altération constante un épaississement scléreux de leurs parois ; cette sclérose ne fait jamais défaut et comme elle semble s'accroître constamment, il peut arriver que plusieurs canalicules s'accolent produisant ainsi des placards scléreux dépourvus de parenchyme. Il est fréquent d'observer dans cette zone un nombre plus ou moins grand de leucocytes de diverses sortes et en particulier des éosinophiles. L'épithélium biliaire présente des altérations variables suivant les canaux : dans certains cas il est entièrement détruit et ses débris mélangés au magma formé d'œufs et de bile permettent seuls d'affirmer la nature du canal examiné. Le plus souvent l'épithélium réagit en proliférant d'une façon intense : le canal qui l'enserre l'oblige à se plisser. On observe également de nombreux néo-canalicules biliaires.

Considérations sur les lésions tumorales équivoques dues à des helminthes. — Récapitulons : Qu'avons-nous constaté d'une façon générale ? Bien que la plupart de ces tumeurs restassent limitées par la basale du canal biliaire, dans certains cas cependant (Askanazy, Katsurada) la basale était rompue, les productions adénomateuses diffusaient dans le parenchyme. Si nous considérons également que dans le cas de Bilharziose rapporté par Albarran et Bernard, la prolifération épithéliale atypique envahissait la sous-muqueuse et la tunique musculaire, nous pourrons juger de l'importance de ces observations malheureusement isolées, qui ont soulevé tant de controverses étant donnée leur nature équivoque. Quand donc en effet y a-t-il tumeur vraie, cancer, au sens anatomo-pathologique du mot ? Nous avons déjà à plusieurs reprises au cours de ce travail effleuré la question. Attaquons-là de front maintenant.

La désignation de « tumeur » a été assignée aux produits résultant d'une néoformation des tissus : d'où encore le nom de néoplasme. Certains auteurs (Heurteaux, Quénu, Coyne) admettent que les tumeurs sont des néoformations distinctes d'un processus inflammatoire ; c'est-à-dire ne reconnaissant pas une origine parasitaire. Cette définition exclut donc nettement les formations que nous avons étudiées. Elle ne satisfait pas heureusement la plupart des auteurs. Qu'adviendrait-il en effet si par hasard l'origine parasitaire du cancer venait un jour à être

démontrée. Certains comme Duplay et Cazin (*Les tumeurs*, Paris 1903) lui reprochent aussi de rayer du groupe des tumeurs celles qui comme certains fibromes semblent avoir pour point de départ un processus inflammatoire et n'en ont pas moins un caractère de persistance qui les différencie des autres produits inflammatoires.

Pour Cornil et Ranvier on peut appeler tumeur toute masse constituée par un tissu de nouvelle formation quelle que soit sa cause et sa provenance, ayant de la tendance à persister et à s'accroître.

Letulle, et nous nous rangeons à son avis, précise ainsi le problème . « L'histogène générale des tumeurs malignes, dit-il, possède une sorte de « charte » basée sur certains caractères fondamentaux et confirmés par l'observation réitérée des faits ; ces traits sont devenus pour ainsi parler les lois présidant au développement des processus néoplasiques. La recherche attentive des caractères différentiels devient alors nécessaire pour assurer un diagnostic précis (lymphadénome et hypertrophies inflammatoire des ganglions lymphatiques, ostéome et ostéite condensante). D'autre part les réactions inflammatoires quelles qu'elles soient respectent les lois fondamentales de l'élaboration architectonique des tissus alors qu'une foule de cellules tumorales de la famille « connective » comme de la famille « épithéliale » possèdent la propriété anormale et contraire, en apparence, aux lois de la biologie cellulaire de pénétrer dans le torrent circulatoire sanguin ou

lympatique et d'y poursuivre leur destinée. Si la pathologie de l'inflammation ne connaît pas de pareils désordres, il n'est pas une cellule connective qui, transformée par la puissance tumorale, ne puisse franchir une paroi vasculaire et l'ayant violée, aller au loin faire souche de colonies secondaires « métastatiques ». Pour les épithéliums, la « puissance d'effraction » est plus fondamentale encore. La cellule épithéliale ne devient cancéreuse qu'à la condition absolue de franchir la barrière anatomo-physiologique que représentent pour elle les espaces interstitiels du tissu conjonctif proprement dit. Cette limite est inviolable en vertu des lois de l'hérédité normale et nul processus inflammatoire n'arrive jamais à la rompre à aucun moment ou sous aucune cause : l'effraction de leur assise connective par les épithéliums en état de « mal cancérigène » est pour le cancer la condition histo-pathogénique nécessaire et suffisante ».

Vue d'ensemble sur les lésions étudiées dans les chapitres précédents. — Or, reprenons nos conclusions partielles. Dans notre première catégorie nous ne trouvons que des lésions inflammatoires, dans la seconde des lésions hyperplasiques, mais dans la troisième nous voyons poindre l'élément capital, point de départ de tant de controverses. A propos des lésions citées dans cette troisième catégorie les auteurs ne signalent-ils pas que dans certains cas la poussée proliférante épithéliale était telle que la basale était rompue ! Par conséquent il y avait eu

effraction de leur assise connective par les épithéliums et il y avait tumeur maligne, tumeur vraie ! Mais la valeur de ces travaux fut contestée et l'édifice se serait écroulé si par bonheur des faits nouveaux, solides, nombreux, disposant de la toute puissance d'une jeune force, n'étaient venus l'étayer. Dans l'intervalle en effet la question du cancer était sortie du domaine des spéculations métaphysiques pour entrer dans celui de l'expérimentation : la jeune force c'était l'expérience. Borrel dans le *Bulletin de l'Association française pour l'étude du cancer* (séance du 15 juin 1908) nous trace rapidement l'historique de cette révolution. Ce fut Morau (1894) qui publia le travail initiateur. Puis Lœb, Jensen, Erlich, Bashford, Apolant, Michælis, Flexner entreprirent la même tâche et l'étude du cancer fut singulièrement facilitée, grâce au matériel précieux que peut procurer l'élevage d'animaux aussi maniables, aussi prolifiques que les rats et les souris. L'helmintholo-gie disciplinée par la Méthode ne tarda pas à bénéficier de cette renaissance.

CHAPITRE V

LÉSIONS TUMORALES A TENDANCE MALIGNE (TYPE BORREL)

Dès 1906 (1) Borrel avait fait observer qu'il faut attribuer au *Cysticercus fasciolaris*, larve du *Tænia crassicolis*, un rôle étiologique dans le développement du sarcome chez le rat. Ces travaux furent suivis de nombreuses communications (Bridré, Regaud, Saul, Mc Coy, Wooley et Wherey, Rhodenburg et Bullock, Petrow, Hirschfeld) qui vinrent confirmer ce fait qu'il n'est pas rare de rencontrer des tumeurs sarcomateuses primitives dans le foie ou dans d'autres organes du rat qui se trouvent envahis par le cysticerque. Ces sarcomes qui sont de types assez variés apparaissent également dans le péritoine et dans le grand épiploon. Les métastases s'observent dans beaucoup de cas. Les essais de transplantation ont été réalisés avec résultat positif.

Travaux de Regaud. — Analysons rapidement les travaux de Cl. Regaud. Cet auteur a recueilli en 1901 et en 1902 deux observations de rats (*Mus*

1. Note de Th. Eiken présentée par J. Fibiger, C. R. Soc. Biol., 8 mai 1920.

decumanus, variété albinos) chez lesquels des néoplasmes malins coexistaient avec des kystes à cestodes dans le péritoine.

Le premier fait observé concerne une femelle de rat chez laquelle une tumeur de la mammelle abdominale droite, un peu adhérente à la peau, mais mobile sur les plans profonds avait pris de l'extension et provoqué une carcinose péritonéale généralisée comparable à celle que l'on observe parfois chez l'homme. Au bord libre du foie, était appendu un kyste de la grosseur d'un grain de raisin dans lequel on trouva un ver intact. Dans la paroi du kyste ainsi que dans tous les organes abdominaux se trouvaient des nodules néoplasiques. Des essais d'inoculation ne donnèrent aucun résultat.

La deuxième observation concerne un rat mâle auquel on avait réséqué dans un but expérimental les canaux déférents sur une certaine longueur. Deux mois après cette opération, l'animal était trouvé mourant : on le tuait et on l'autopsiait. Le péritoine contenait une tumeur molle de la grosseur d'une noix développée dans le grand épiploon, mais libre de toute adhérence avec le tube digestif. Au voisinage de cette tumeur il y avait de nombreuses granulations miliaires. En incisant la tumeur principale on trouva une cavité à paroi lisse renfermant un ver rubanné de 25 centimètres de longueur, vivant.

Le parasite était dans les deux cas le *Cysticercus fasciolaris* dont l'adulte vit dans l'intestin du chat

domestique et qui habite à l'état larvaire le foie des rats et des souris.

Les néoplasmes étaient dans le premier cas une tumeur épithéliale bénigne de la mammelle et une néoplasie conjonctive du péritoine, dans le second cas les caractères histologiques sarcomateux ne présentaient pas assez de netteté pour permettre de rapporter la formation à un type connu.

Travaux de Bridré et Conseil. — Bridré et Conseil ont pu de même faire des constatations analogues. Ayant examiné à l'Institut Pasteur de Tunis 2000 rats sauvages appartenant presque tous à l'espèce Mus decumanus, ils ont observé que sur ce nombre 5 présentaient un sarcome du foie et que 4 de ces tumeurs renfermaient le *Cysticercus fasciolaris*.

La première tumeur observée était de la grosseur d'une amande. Le parasite était situé en plein tissu néoplasique. Les deux autres tumeurs présentaient à peu près les mêmes caractères. La quatrième tumeur ne dépassait pas la grosseur d'un petit pois, mais contenait, elle aussi, un cysticerque. Malgré les dimensions restreintes de ce sarcome, de petits noyaux secondaires existaient en grand nombre dans l'épiploon. Toutes ces tumeurs appartenaient au type sarcome fuso-cellulaire.

Travaux de Haaland. — De son côté Haaland a eu l'occasion d'étudier 288 souris porteuses de 353 tumeurs. 311 type adéno-carcinome ; 22 type épithélioma malpighien ; 5 type épithélioma sébacé, 6 sarcomes, 1 tumeur mixte, 1 fibro-myome utérin,

1 mélano-sarcome, 1 hypernéphrome. 49 souris à tumeurs multiples. Parallèlement, il trouva dans le tissu sous-cutané de vieilles souris non cancéreuses, mais vivant dans les mêmes conditions que les souris cancéreuses, de petits nématodes adultes.

Travaux de Borrel. — Ce sont les travaux de Borrel qui après avoir servi de guide aux chercheurs ont réalisé la synthèse la plus complète de tous ces résultats épars.

Déjà en 1907 (*Le Problème du Cancer*) cet auteur écrivait : « Il a été constaté que dans les élevages parisiens, les souris cancéreuses apportées au Laboratoire sont presque toujours des souris vermineuses. On trouve dans leur intestin en abondance des helminthes variés, cestodes, ménatodes, etc... De plus l'étude microscopique des tumeurs ou des organes de la souris cancéreuse, surtout le poumon, lorsqu'il y a dans le poumon des nodules cancéreux primitifs ou métastatiques, montre presque toujours au voisinage des tumeurs, dans les bronches ou dans les vaisseaux, des fragments chitineux qui sont des débris de gros parasites ayant jadis circulé dans l'organisme de l'animal. Plusieurs fois j'ai retrouvé des nématodes entiers et vivants ».

Plus tard en 1912 (*Revue scientifique* 16 novembre 1912) après avoir rappelé l'énorme proportion de cancers passés inaperçus du vivant et que l'on trouve à l'autopsie chez le cheval, et après avoir souligné que cet animal est l'un des plus parasités au point de vue intestinal (spiroptères, ascaris, sclerostomes) et que

son tube digestif est le rendez-vous de tumeurs les plus variées, bénignes ou malignes, Borrel a pu mettre ainsi au point cette question. C'est le sarcome du foie du rat qui lui servit de base. Voici ce qu'il en pense: « Ce sarcome, dit-il, est une tumeur cancéreuse typique inoculable en série par greffe et j'ai signalé dans cette tumeur, voilà déjà longtemps, la présence constante d'un cysticerque exactement logé au centre du sarcome : *Cysticercus fasciolaris* du *T. crassicollis*. Les observations concordantes de Regaud, de Saul, de Coy, de Bridré surtout permettent d'affirmer le rôle du cysticerque au point de vue étiologique. Les rats sont très souvent infestés par ce parasite au niveau du foie. Sur 20.000 rats qu'il a autopsiés Bridré donne la proportion de 40 o/o, soit 8.000 rats présentant des cysticerques dans le foie, et il a trouvé seulement 20 sarcomes, mais toujours le cysticerque était présent au centre de la tumeur. J'ai déjà eu personnellement 8 cas à l'Institut Pasteur ; Regaud en a publié 2 à Lyon, Saul 1 cas à Berlin, Coy 18 cas à San Francisco, ce qui porte à 50 les observations de sarcome où la présence de cysticerque a été constatée et constatée dans tous les cas. D'autre part j'ai trouvé la trace d'un cestode dans un sarcome du tibia chez l'homme et un noyau cancéreux développé aux dépens d'un lobule pancréatique aberrant autour d'un cysticerque de l'épiploon d'un lapin. »

Cette fois et quoique jamais la probité des auteurs n'eût été mise en doute en ce qui concerne les publi-

cations antérieures, les esprits les plus obstinés se laissèrent fléchir. Néanmoins on objectait la rareté des cas, la difficulté d'interprétation avec des matériaux aussi pauvres. J. Fibiger, en apportant en 1913 (1) la première démonstration expérimentale, vint écarter ces dernières objections et avec lui le problème devait définitivement se transposer.

1. *Berl. Klin. Woch.*, 17 févr. 1913, p. 289.

CHAPITRE VI

LÉSIONS TUMORALES MALIGNES (TYPE FIBIGER)

Par une série de recherches sur le rat, Fibiger fournit la preuve indéniable que chez cet animal au moins la pathogénie des tumeurs est intimement liée à la présence de nématodes d'un genre particulier (*Spiroptera*). Il fit ressortir de plus le rôle important qu'est appelé à jouer un hôte intermédiaire qui dans le cas particulier est la blatte, *Périplaneta americana*.

Certes on connaissait déjà les lésions curieuses provoquées par certains spiroptères et Weinberg par exemple (1) nous parle ainsi des spiroptères mégastomes : « Ces helminthes pénètrent souvent en nombre considérable dans la sous muqueuse de l'estomac du cheval et y provoquent la formation de tumeurs inflammatoires dont les dimensions peuvent atteindre et même dépasser celles d'un œuf de poule. Ces tumeurs siègent dans le cul-de-sac droit de l'estomac du cheval. » Bien

1. *Extr. Annales I. P.*, tome XXI, juillet 1907.

différents cependant sont les faits apportés par Fibiger, en soi d'une part, en portée d'autre part.

Premières observations de Fibiger (*Tumeurs de l'estomac chez le rat*). — Il n'est pas sans intérêt de rappeler que le point de départ des recherches de cet auteur a été une constatation faite au cours d'une autopsie de trois rats sauvages (*Mus decumanus*) (1). Fibiger trouva chez ces rats les parois de l'estomac fortement épaissies et la cavité gastrique si rétrécie qu'elle était presque complètement oblitérée ; le reste du tube digestif était normal et on ne trouvait nulle part de métastase. Fibiger eut nettement l'impression d'être en présence d'une tumeur fibro-épithéliale de nature maligne. L'examen microscopique ne tarda pas à montrer que l'épaississement de la paroi stomacale était dû à l'hyperplasie épithéliale, à la formation de papillomes, et en faible partie d'un processus inflammatoire.

L'examen des coupes en série permit d'entrevoir la présence d'un nématode ; on apercevait des œufs à double contour renfermant un embryon roulé sur lui-même. Que venait donc faire dans la tumeur ce nématode ? S'y trouvait-il par hasard ou bien était-il la cause des altérations si profondes trouvées au niveau de l'estomac ? D'abord ces lésions sont-elles fréquentes d'une manière générale chez les rats ? Telle a été la première question que s'est posée Fibiger.

Ce savant réunit 1.444 rats (*Mus decumanus*, *Mus*

1. Besredka.

rattus, *Mus alexandrinus* et rats de laboratoire) et il trouva seulement chez 11 d'entre eux appartenant à l'espèce Mus decumanus de petites hyperplasies épithéliales, des excroissances papillomateuses isolées grosses comme des têtes d'épingle : aucun de ces rats examinés ne contenait de nématodes.

Mais il en fut autrement quand Fibiger eut l'idée de s'adresser aux rats d'une autre localité. Sur 61 rats, 40 renfermaient au niveau de l'épithélium de l'estomac des nématodes pareils à ceux déjà vus précédemment. Sur ces 40 rats, 18 étaient porteurs de lésions ayant dans la moitié des cas les mêmes caractères que ceux indiqués plus haut.

Il paraissait dès lors de moins en moins probable que la présence simultanée des lésions stomacales et des nématodes put être une simple coincidence, comme on l'admet par exemple pour les cas de Langenbeck, Klopsch, Linstow, Babès, Groth, Strandgaard (Carcinome et trichinose).

Mais si ce n'était pas un fait du hasard, si entre ces deux facteurs il y avait des rapports de cause à effet, ne pourrait-on pas reproduire expérimentalement ces lésions en implantant des nématodes dans l'estomac ?

C'est ici que paraît en scène l'hôte intermédiaire qui est la *Periplaneta americana*. Celle-ci avale les œufs embryonnés du nématode et les embryons devenus libres émigrent vers les muscles du protothorax et des extrémités de l'insecte. Six semaines plus tard on les y trouve sous forme de larves enrou-

lées sur elles-mêmes. Un rat vient-il à avaler une *Periplaneta* infestée, les larves sortent de leur capsule, arrivent dans l'estomac et s'y établissent : c'est là que au bout de deux mois de séjour la femelle pond des œufs, après quoi le cycle recommence.

Cette digression faite, revenons à la question : Peut-on à volonté créer des tumeurs malignes chez le rat ?

Rôle de Spiroptera (Gongylonema) néoplastica dans la production des lésions observées. — Fibiger se mit à nourrir des rats avec des *Periplaneta*, il les nourrit pendant une période variant de cinq à vingt-huit jours ; un de ces rats en reçut jusqu'à 94 exemplaires. Voici quel fut le résultat de cette expérience : 3 rats ne présentèrent rien d'anormal au niveau de l'estomac, ils n'avaient pas de nématodes ; 54 rats avaient des nématodes et sur ces 54 rats 17 étaient porteurs de grosses tumeurs dans l'estomac, du même type que celles décrites plus haut.

De la sorte il était établi, d'une part que les nématodes contribuent à la formation de néoplasmes et d'autre part que ces nématodes sont véhiculés par un hôte intermédiaire, la *Periplaneta*. Fibiger a décrit avec beaucoup de détails les altérations histologiques observées, ainsi que les lésions métastatiques dans lesquelles il ne trouva jamais ni œuf, ni parasite. Il déclare que les tumeurs provoquées sont exactement du même type que leurs analogues chez l'homme (1)

1. Nous avons pu nous-même constater cette parfaite similitude

et conclut que pour la première fois on a ainsi la démonstration de tumeurs carcinomateuses reproduites expérimentalement.

Morphologie et biologie de Spiroptera (Gongylonema) neoplastica Fibiger et Ditlevsen, 1914.— En 1914 (1) Fibiger et Ditlevsen qui avaient étudié au point de vue zoologique le spiroptère incriminé et constaté que c'était une espèce nouvelle, publièrent une note à ce sujet. Voici un résumé de la description qu'il donnent de ce nématode, telle qu'elle ressort de l'examen morphologique pratiqué par eux au Musée Zoologique de l'Université de Copenhague.

Ce spiroptère découvert pour la première fois par Fibiger dans la portion cardiaque de l'estomac du rat et que des expériences ultérieures ont montré comme utilisant au cours de son évolution non seulement *Periplaneta americana, P. orientalis*, *Blatta germanica*, mais aussi *Tenebrio molitor* comme hôtes intermédiaires, est très différent morphologiquement de *Spiroptera obtusa* (Schneider) trouvé fréquemment dans l'estomac de *Mus decumanus* et de *Mus musculus*. On le rencontre chez *Mus decumanus*, *M. ratus*, mais il vit très bien aussi chez les rats blancs ou souris de laboratoire et on le transmet facilement à la souris blanche, au lapin et au cobaye.

des lésions observées chez le rat et chez l'homme, grâce à l'extrême obligeance de M. le Professeur Fibiger qui a bien voulu nous envoyer une série de coupes très intéressantes et nous tenons à lui en témoigner toute notre reconnaissance.

1. Contributions to the biology and morphology of *Spiroptera neoplastica*. N. Sp. Copenhague, 1914.

Effilé comme une Filaire, d'un blanc laiteux en lumière réfléchie, il apparaît nettement translucide en lumière transmise. La femelle mesure de 6 à 8 cent. de longueur, quelquefois davantage ; le mâle très rarement plus de 1 à 2 cent. La largeur de 110-130 μ chez le mâle, atteint 170-200 μ chez la femelle.

Presque à l'opposé du pore excréteur le corps se rétrécit jusqu'à se terminer par un cône à la partie antérieure. Chez la femelle, l'extrémité postérieure a également un aspect conique tandis que chez le mâle elle présente la forme d'une bourse proéminente. La cuticule est très finement striée. La bouche a la forme d'un triangle équilatéral. Ses bords sont sans cesse en mouvement. Un jour après avoir été nourri d'œufs mûrs la blatte présente un canal intestinal contenant des larves libres et des œufs vides. Un nombre extraordinaire d'œufs néanmoins ne sont pas influencés par ces nouvelles conditions d'existence. La larve a la forme d'une longue virgule sans différenciation intérieure. Ses dimensions : 250 × 13 μ. La larve ne tarde pas à s'enkyster dans le système musculaire de la blatte à la façon d'une trichine.

Si on nourrit des rats avec des blattes ainsi infestées on retrouve déjà des larves le lendemain dans la muqueuse de l'estomac. Aussitôt libre en effet la larve cherche à envahir les muqueuses : au niveau de l'œsophage, de la base de la langue, mais la plus grande partie déglutie va se fixer dans la région car-

diaque de l'estomac où elle donnera naissance aux néoformations signalées.

Observations ultérieures de Fibiger (*carcinome de la langue chez le rat*). — Fibiger ne devait pas s'arrêter en si bonne voie. Il multiplia ses expériences, accrut le nombre de ses observations et récemment il pouvait nous donner les conclusions de ses derniers travaux. Il montra alors que *Spiroptera neoplastica* peut provoquer également chez les rats une glossite à développement rapide mais qui diminuera vite en même temps que les spiroptères disparaîtront de la langue. La glossite peut être accompagnée de carcinome qui subsistera même après la disparition des spiroptères et de la glossite. Le développement du carcinome spiroptérien dans la langue du rat offre donc des analogies parfaites avec le carcinome de la langue de l'homme qui peut également accompagner ou suivre la glossite desquamative.

A ce propos Fibiger nous dit qu'il est intéressant de remarquer que parmi les cas de carcinome constaté chez des malades atteints de trichinose chronique, il y en a deux (Hedinger, Babler) où le carcinome était localisé aux lèvres. En outre Müller a observé une tumeur de la langue chez un malade trichineux et Eugen Hollander a donné communication d'un malade trichineux porteur d'un carcinome de la langue. Dans tous les cas on avait constaté la présence de trichines dans le voisinage immédiat de la tumeur. Plus intéressants encore sont les faits suivants :

Sarcome à cysticerque et carcinome spiroptérien chez un même rat. — Au cours de ses recherches Fibiger (1) découvrit que la cavité péritonéale d'un rat-pie mort soixante-six jours après l'ingestion de blattes infectées de spiroptères renfermait entre les anses de l'intestin auxquelles la rattachaient des adhérences fibreuses, une tumeur ovoïde (4 × 3 × 3 cent.) et de couleur blanc-jaunâtre. Au centre de la tumeur il constata la présence d'un *Cysticercus fasciolaris* d'aspect typique de 5 centimètres de long. D'autres cysticerques étaient aussi logés soit dans le parenchyme du foie, soit à sa surface, enkystés dans des capsules fibreuses développées en pendeloque sans formation de tumeurs. L'examen microscopique lui démontra que la tumeur était un sarcome à cellules rondes, de formes variées et souvent pluri-nucléées, bref d'une structure absolument analogue à celle de plusieurs sarcomes à cysticerques entièrement décrits. Il ne trouva pas de métastases. La paroi du cul-de-sac de l'estomac était fortement épaissie et renfermait de nombreux exemplaires de *S. neoplastica*.

Par l'examen microscopique des coupes en série intéressant le cul-de-sac tout entier, il constata, outre des altérations inflammatoires diffuses et accompagnées d'une hyperplasie très prononcée de l'épithélium, un petit carcinome pavimenteux typique qui, partant de l'épithélium de la muqueuse, s'étendait en profondeur, fendant la tunique musculaire de la

1. C. R. Soc. Biol., 8 mai 1920.

muqueuse et envahissant les couches supérieures de la sous-muqueuse. Le carcinome occupait une région longue de 0 mm. 62 de la muqueuse et on en constatait des bourgeons et des îlots à travers 72 coupes sériées de 10 μ. En dehors de cela ni autres altérations pathologiques, ni métastases.

Le rat considéré était donc porteur à la fois d'un sarcome intra-péritonéal à cysticerques et d'un carcinome spiroptérien situé au cul-de-sac de l'estomac. La postériorité du carcinome par rapport au sarcome ne faisait pas de doute vu d'abord sa faible dimension à côté du développement bien plus avancé du sarcome et en raison d'autre part du fait que l'estomac était le siège de spiroptères depuis soixante-six jours seulement. De sorte que (d'après ses résultats), il n'y avait guère que trois semaines que le carcinome avait pu prendre sa forme typique.

Voici donc un cas où deux vers différents vivant en parasitisme dans un même animal ont produit deux tumeurs malignes différentes. Il est aussi intéressant de constater que ni le parasitisme du cysticerque ni le développement consécutif d'un sarcome n'ont empêché nécessairement le développement d'un carcinome spiroptérien provoqué par une invasion postérieure de spiroptères.

Considérations générales sur les travaux de Fibiger précédemment exposés. — Que tirer de cet amoncellement d'observations, que conclure ? Laissons parler les faits eux-mêmes. D'abord tous les carcinomes observés étaient absolument

semblables macro et microscopiquement à ceux observés chez l'homme : croissance en profondeur, envahissement des muscles, métastases dans les vaisseaux lymphatiques. Ensuite la transmission aux rats-pie de Sp. neoplastica, procédé qui permet la production du carcinome pour l'étude de son origine et des conditions de son développement donne en partie la solution de problèmes qui jusqu'ici échappaient à l'expérimentation. Nous avons dit plus haut que les expériences de Fibiger avaient transposé la question qui nous occupe. En effet tant que la rareté des observations gênait et entravait leur libre interprétation on ne pouvait sérieusement élever le débat, mais du jour où il fut acquis qu'expérimentalement il était possible de créer des matériaux d'étude et que cette création expérimentale avait en même temps force de démonstration, l'helminthologie put prétendre à un rôle considérable. Elle se dressait face au problème du cancer, inquiétait les adversaires de la théorie parasitaire, troublait ses partisans. On devait désormais compter avec les arguments qu'elle jetait dans la discussion. Pour juger du conflit avec quelque espoir de fonder une opinion, une courte incursion dans le domaine de la pathologie générale est indispensable. Nous allons la tenter.

CHAPITRE VII

LES HELMINTHES ET LE PROBLÈME DU CANCER

Ecartons tout d'abord les critiques formulées par certains auteurs et qui s'adressent plus aux faits eux-mêmes qu'aux théories qu'ils ont fait naître.

Critique des faits observés. — On a pu objecter par exemple à l'explication étiologique des cancers à cysticerques la très grande fréquence des cysticerques dans le foie et dire que le cysticerque peut se développer dans la tumeur déjà constituée aussi bien que dans les autres parties du foie. Borrel oppose une observation cruciale de Bridré qui répond excellemment à cette objection puisque cet auteur a vu chez le rat un début du développement du sarcome sous forme de nodules intra-hépatiques à peine gros comme un grain de plomb et au centre de chaque petit nodule les têtes de cysticerques entourées déjà d'un tissu sarcomateux typique. La tumeur n'était pas encore constituée en une masse unique et la multiplicité des centres correspondait évidemment à la fixation de plusieurs larves venues de l'intestin. Borrel ajoute qu'il est également remarquable de voir

combien souvent dans les cas de cancer de la souris étudiés au début et sur des coupes totales de la glande atteinte on constate des réactions inflammatoires ou même des parasites encore présents au voisinage de la tumeur. A noter aussi la multiplicité des centres de la transformation cancéreuse qui peut intéresser des quartiers différents de la glande et à noter les cas nombreux de cancers multiples sur la même souris : à l'aine, à l'aisselle, à la nuque. Il en conclut que la démonstration d'une cause parasitaire à l'adéno-carcinome de la souris lui paraît bien près d'être faite.

Plus graves sont les objections qui refusent la qualité cancéreuse aux tumeurs observées. D'aucuns n'acceptent qu'avec circonspection les affirmations des expérimentateurs. Ils déclarent que bien souvent il y a interprétation erronnée des néoplasmes et disent que l'on constate fréquemment chez les animaux des tumeurs qu'il est à peine possible de distinguer au microscope des tumeurs malignes et qui ne sont cependant que des productions inflammatoires. Tel par exemple le cas des tumeurs de chien transmissibles par le coït et qui à l'examen microscopique rappelle tout à fait des sarcomes à cellules rondes. Or, lorsqu'on prend soin de suivre de près le sort des cellules injectées, on ne tarde pas à s'apercevoir que l'on se trouve en présence d'une maladie génitale infectieuse analogue à la syphilis.

Fabre Domergue refuse de même toute assimilation. Il dit : « En essayant de démontrer la nécessité

d'une étiologie parasitaire par comparaison des cancers épithéliaux avec les néoplasies infectieuses des animaux, l'on méconnaît l'essence même du cancer et l'on met en regard des termes qui ne sont nullement comparables entre eux. » Si nous en référons cependant d'une part à la définition que nous avons donnée des tumeurs malignes, d'autre part aux lésions décrites par les auteurs, les néoplasies observées semblent bien rentrer histologiquement dans le cadre des tumeurs malignes vraies et nullement dans celui des tumeurs inflammatoires précédemment étudiées.

Fibiger de plus répond à Bulloch et Rohdenburg qui ont comparé ses résultats concernant le carcinome à spiroptères aux résultats obtenus par eux chez les rats à l'aide d'irritants divers. Il n'existe, dit-il, non seulement aucune similitude, mais au contraire une divergence considérable entre l'hyperplasie simple obtenue par Bulloch et Rohdenburg et les modifications caractéristiques d'un vrai carcinome telles que je les ai décrites chez les rats infestés par *Spiroptera neoplastica*. Bulloch et Rohdenburg avaient insisté surtout sur ce que le carcinome à spiroptères de l'estomac des rats n'envahit jamais les muscles. Or, Fibiger a décrit chez deux souris blanches infectées par le spiroptère et qui ont survécu quatre cent dix et quatre cent quatre-vingt deux jours à l'infection, un carcinome de l'estomac envahissant non seulement la sous-muqueuse, mais aussi la musculeuse. Fibiger rappelle également à

propos des métastases le grand nombre de nodules péritonéaux observés chez les animaux infectés par *Spiroptera neoplastica* ainsi que les métastases pulmonaires. Ces néoplasmes continuent à proliférer même lorsque le parasite disparaît (absence constante de spiroptères dans les métastases et tumeurs transplantées) (1). D'autre part, à l'objection de Bulloch et Rodhenburg que le carcinome à spiroptères ne peut être envisagé comme une véritable tumeur maligne parce que l'âge de l'animal (Murray, Slye) ne joue ici aucun rôle, les animaux jeunes étant aussi susceptibles de prendre le carcinome à spiroptères que les vieux, Fibiger répond que la doctrine généralement acceptée de « l'âge du cancer » n'est pas suffisamment démontrée ; elle demande à être revisée. Il rappelle à ce propos la fréquence du cancer ces der-

1. Dans la majorité des cas les spiroptères qui avaient envahi l'estomac ou la langue disparaissent après y avoir séjourné plus ou moins longtemps. Mais le carcinome évolue chez les rats que l'estomac ou la langue contiennent beaucoup de parasites ou un nombre très réduit ou encore nul. Comme c'est le cas pour d'autres carcinomes (tel le carcinome de Roentgen) qui continuent à s'accroître après la cessation de l'action qui les a provoqués, le carcinome spiroptérien peut donc subsister et s'étendre après la disparition des spiroptères et ce fait est en parfait accord avec la circonstance que les métastases ne contiennent point de spiroptères. La réduction du nombre ou même la disparition complète de spiroptères dans les cas de carcinome spiroptérien et d'autre part la constatation (faite par C. O. Jensen) de la disparition du *Bacterium tumefaciens* dans les cas de carcinome végétal de Erwin Smith font entrevoir la possibilité de l'origine parasitaire d'un plus grand nombre de tumeurs que celles pour lesquelles on l'a actuellement reconnue : Si les parasites n'y ont pas été trouvés, c'est qu'au moment où la tumeur avait atteint son plein développement et où se faisait la recherche, les parasites avaient déjà disparu (Fibiger, *Bull. Soc. Biol.*, 19 juin 1920, t. LXXXIII, n° 21).

nières années chez les soldats jeunes (statistique de Wactzold) dans l'armée allemande.

Considérations générales sur le problème du cancer. — Toutes ces controverses qui rappellent les discussions d'autrefois sur la tuberculose lorsqu'on refusait à Villemin que la phtisie put être une maladie parasitaire se réclament donc plus ou moins de l'argument de Cazin : « En tenant compte surtout de ce fait que l'étude anatomo-pathologique des maladies parasitaires ne nous a pas encore montré que les parasites étaient capables de déterminer dans les tissus des réactions autres que des réactions inflammatoires, on peut dire que l'hypothèse de la nature parasitaire des cancers épithéliaux ne possède aucun fait certain à son actif. » Or, parmi les observations que nous avons citées un grand nombre répondent exactement à ce desideratum.

Il ne faut pas nous dissimuler néanmoins qu'en admettant même que les expérimentateurs tombent un jour d'accord sur les faits contestés nous n'aurions alors résolu qu'une moitié du problème. La mystérieuse nature de la cellule cancéreuse nous échapperait encore. Bien des auteurs ont envisagé la question sous cet angle. Ils constatent que la puissance qui actionne les éléments cellulaires nous est encore inconnue, puisque ayant acquis des caractères organopathiques spécifiques qui leur font élaborer un premier îlot, sorte de nodule tumoral primitif, les cellules se révèlent alors comme leur propre parasite ; ce sont elles-mêmes qui en proliférant

accumulent de proche en proche et d'une manière centrifuge les cellules néoplasiques nées d'elles et douées d'une même énergie hyperproductive (Letulle). Mais est-ce bien d'elles-mêmes qu'elles tirent les éléments d'une multiplication indéfinie et d'une fécondation toujours renouvelée ? Pour beaucoup d'anatomo-pathologistes la théorie cellulaire seule suffit à tout expliquer. Ils font appel à une puissance mystérieuse comme autrefois pour la lèpre et la tuberculose qui sont entrées cependant dans le domaine des maladies infectieuses. Borrel se refuse à les suivre. Il reconnaît que le cancer nous pose deux énigmes : 1° Nature de la cellule cancéreuse ; 2° cause de la métamorphose, mais il ne retient que la seconde. Déplorant que la majorité des expérimentateurs étudient surtout la greffe cancéreuse et que leurs conclusions ont éloigné davantage la plupart des savants de la théorie parasitaire en montrant qu'on n'inocule pas le cancer, mais qu'on le greffe, Borrel déclare qu'il faut réagir contre cette tendance. D'après lui ce qui est important, ce n'est pas tant de savoir ce que devient la cellule épithéliale devenue cancéreuse, mais surtout comment elle devient cancéreuse.

Spiroptera neoplastica et le problème du cancer. — Nos observations helminthologiques retrouvent dès lors toute leur valeur. Certains helminthes peuvent constituer une cause efficiente, un *primum movens*, ils peuvent amener cette anarchie cellulaire que les partisans de la théorie

épithéliale constatent sans pouvoir l'expliquer (1). Et partant, on doit admettre tous ces faits comme une nouvelle confirmation des idées défendues avec tant de maîtrise par Ménétrier. De longue date cet auteur a développé la théorie des états pré-cancéreux. Le cancer ne serait pas une forme morbide primitive, ce serait un aboutissant d'états pathologiques multiples, antérieurs, préparatoires. Il se développerait à la suite de lésions chroniques tenaces, à la suite de modifications des tissus survenues au cours d'infections banales : tuberculose, syphilis, ou même à la suite d'irritation par corps étrangers ou par parasites. Alors pourquoi rejeter l'action de certains helminthes des états pré-cancéreux. G. Petit en 1910 déjà posait la question. Et c'est ainsi que notre parasitisme ne serait plus un parasitisme spécifique, cause nécessaire et suffisante des néoplasies malignes ; ce serait un parasitisme agissant comme d'autres causes morbides pour provoquer le déclanchement des forces et des actions cellulaires dont l'ensemble constitue le processus cancéreux (2).

1. L'action exercée par les spiroptères n'intervient qu'en déterminant le développement carcinomateux. Une fois provoquée dans l'estomac ou dans la langue le carcinome continuera à croître indépendamment de l'absence partielle ou totale de spiroptères dans ces organes (Fibiger, *Bull. Soc. Biol.*, 24 juillet 1920, LXXXIII, n° 26).

2. Rappelons l'importance que Mitchell Banks et Lyons (de Buffalo) reconnaissent à l'ingestion en trop grande abondance de viandes ou de légumes mal cuits, caractéristiques de l'alimentation moderne, dans la production du cancer. (Parasites et aliments mal cuits.)

CHAPITRE VIII

FACTEURS DE LA RÉACTION NÉOPLASTIQUE

Nous ne pourrions logiquement terminer ce travail sans exposer à grands traits les idées qui se rapportent à la cause première de ces désordres néoplastiques. Signaler l'agent causal, un helminthe dans le cas particulier, n'est en effet pas suffisant, l'esprit ne se sent pas satisfait. Quel est le mécanisme mis en jeu ? est-il d'ordre mécanique, biologique, chimique ?

Action mécanique. — Certains auteurs n'admettent que l'action par compression, l'irritation mécanique. Galli-Valerio par exemple dit que les helminthes et leurs œufs n'agissent que comme des corps étrangers. Il s'appuie sur les observations de Bollinger et sur les expériences de Martin qui ont montré qu'il était possible même avec des corps étrangers stériles de déterminer des néoformations tout à fait analogues à de véritables tubercules. Podwyssotzki et Kasper ont également insisté sur le rôle de ces matières inertes dans la formation de néoplasies.

Action biologique. — Faut-il penser au con-

traire, avec Borrel, Bridré et Conseil que les helminthes transportent un germe spécifique ? Déjà Weinberg, en mettant au point cette question des helminthes porteurs de germes, concluait qu'il ne serait pas surprenant que les parasites vermineux pussent transmettre le virus cancéreux. Pour Bridré, le cysticerque du sarcome du foie du rat ne serait que l'agent d'inoculation de quelque microbe que nous ne connaissons pas encore. Borrel introduit un facteur nouveau : la spécificité des virus variables avec les diverses tumeurs et capables de donner aux cellules intoxiquées la pérennité qui caractérise la cellule cancéreuse.

Action chimiotoxique. — Nous avons dit que Galli-Valerio était partisan de la théorie mécanique, il entrevoyait cependant aussi une action toxique possible. Les auteurs viennent de plus en plus à cette conception. Fibiger se refuse à incriminer un virus vivant, s'insinuant dans les tissus à la faveur d'un nématode. Il déclare être porté à admettre l'hypothèse d'une toxine vermineuse susceptible de diffuser et d'agir à distance. La spécificité des virus ne serait que l'expression de toxines différentes suivant les helminthes considérés et il rappelle le cas où *C. fasciolaris* et *S. neoplastica* avaient donné lieu chacun à des tumeurs nettement dissemblables. Letulle est du même avis. Il admet toutefois un double mécanisme : 1° Traumatisme ; 2° Substance irritante indéterminée, toxique, capable de produire dans un rayon assez restreint autour des parasites

des désordres chroniques réactionnels variés. Il signale aussi le degré minime, presque nul, de réaction phagocytaire autour des œufs en évolution et croit que ceux-ci disposent d'une sorte de pouvoir chimiotactique négatif. Il ne croit pas que le volume de ces œufs, leur nombre, leurs saillies puissent suffire pour expliquer un tel travail réactionnel et si les produits de la vitalité de l'œuf et de l'embryon qu'il contient doivent peser d'un certain poids dans ce drame pathogénique complexe où l'organe irrité va pouvoir réagir jusqu'au point de créer de toutes pièces une tumeur, il déclare qu'il est plus rationnel de penser que les parasites émettent autour d'eux une substance toxique à la façon d'autres êtres vivants pathogènes.

Cette idée que les helminthes agissent sur l'organisme par production d'une substance toxique trouve son origine dans une expérience faite par Lusana en 1890. Depuis, la question a passionné un grand nombre de chercheurs. Ainsi Ch. Garin pouvait écrire en 1913 : « Ce qui captive davantage encore que l'étude des procédés mécaniques mis en œuvre par les nématodes pour trouer la muqueuse intestinale, c'est l'étude de leurs procédés chimiques pour arriver aux mêmes fins. Et il n'est pas sans intérêt d'apprendre que certains parasites faiblement armés et dont l'appareil buccal semble anodin peuvent creuser les parois du tube digestif en dissolvant de proche en proche les tissus qu'ils rencontrent dans une salive digérante qu'ils expectorent sans

cesse. » Mais c'est la thèse récente de Simonin (Nancy 1920) qui constitue pour nous le plus sérieux appoint. Cet expérimentateur qui reconnaît toutefois que les lésions traumatiques occasionnées par les vers qui « broutent » les tissus sont autant de portes ouvertes aux bactéries, insiste sur ce fait qu'en l'absence de tout germe apporté par les éléments parasitaires, il est très possible que la prolifération cellulaire trouve dans l'action irritante d'une substance toxique le stimulus nécessaire au développement d'une néoplasie. Ses expériences viennent à l'appui de son opinion et confirment que l'élaboration de substances toxiques par les helminthes, reconnue pour certains d'entre eux, jugée possible de la part de tous les autres, apparaît comme une cause importante de désordres morbides variés. Par chimiotoxicité, par osmotoxicité ces produits peuvent agir sur les tissus et entraîner les conséquences les plus diverses. Simonin conclut néanmoins que le plus souvent toutes ces causes (mécanique, chimique, toxique, etc.) sont réunies et concourent chacune pour une plus ou moins large part à la production des lésions observées.

Ainsi donc l'étude de l'intoxication vermineuse expérimentale est susceptible d'apporter des notions du plus grand intérêt. Que nous réserverait l'avenir si elle marchait de pair avec l'étude expérimentale des tumeurs provoquées par les helminthes ?

Quoi qu'il en soit jetons un regard en arrière, suivons à nouveau l'aride développement de ce travail,

mesurons le chemin parcouru et jugeons ce qui reste de l'affirmation de James Ewing : « We already know of many external irritants and micro-organisms which are concerned with the inception of tumors but human ingenuity has so far failed to find any trace of an external parasite continuing throughout the course of a malignant neoplasm. » (1)

1. J. Ewing, Publication of Cornell University Medical College, Vol. VII, 1907.

CONCLUSIONS

Les helminthes jouent un très grand rôle dans l'étiologie des néoformations observées cliniquement. Ces néoformations sont au point de vue histo-pathologique de type très variable et une mise au point s'imposait. La confusion s'était accrue du fait que les auteurs employaient indifféremment les termes de tubercule, nodule, kyste, tumeur sans les rapporter pour contrôle aux types rigoureusement définis par les anatomo-pathologistes. Pendant longtemps ces questions de terminologie ont pu être négligées, mais il ne saurait plus en être de même aujourd'hui. En effet, si la plupart des néoformations observées rentrent dans le cadre des lésions inflammatoires ou hyperplasiques, il en est qui, par leurs caractères, imposent une autre diagnose. Ce sont des tumeurs vraies, au sens où l'entend Letulle : Elles répondent au critérium posé par cet auteur à propos des tumeurs malignes.

Déjà on connaissait certaines observations (Askanazy, Albarran et Bernard et d'autres) se rapportant à des cas de tumeurs étiquetées malignes. Néanmoins la rareté des cas, la difficulté d'interprétation

et de contrôle qui en résultait, l'impossibilité de suivre ces faits isolés autorisaient une facile réfutation de la part des adversaires de la théorie parasitaire du cancer.

Les récents travaux de J. Fibiger qui marquent définitivement l'entrée de l'étude du cancer dans la voie expérimentale nous ouvrent de nouvelles perspectives. Cet auteur a pu provoquer, reproduire, transplanter (chez le rat et la souris) des tumeurs qui relèvent de l'action d'un helminthe, *Spiroptera* (*gongylonema*) *neoplastica*, qui a la blatte comme hôte intermédiaire. Ces tumeurs ne diffèrent en rien de celles observées chez l'homme (tel le carcinome spiroptérien de la langue du rat qui est un épithélioma pavimenteux corné typique). Elles peuvent continuer à évoluer même lorsque le parasite a depuis longtemps disparu. Celui-ci n'a aucune part dans le développement et la croissance des métastases et des greffons.

Il ne saurait cependant être question de concevoir l'action des helminthes incriminés en dehors du cadre des états précancéreux dont le tableau a été si magistralement dressé par Ménétrier qui voit ses idées à nouveau confirmées. Le *primum movens* qui déclanche l'anarchie cellulaire serait ici surtout d'ordre chimiotoxique.

Quoi qu'il en soit, nous avons désormais un moyen pratique de nous procurer du matériel d'étude et de contrôle (en effet possibilité pour tous les laboratoires d'aborder le problème avec les mêmes maté-

riaux obtenus à peu de frais et indéfiniment renouvelables, les rats et les blattes étant d'un élevage facile).

C'est une fois de plus à la méthode expérimentale que nous devons des résultats de cette envergure.

Le Président de la thèse,
BRUMPT

Le Doyen,
ROGER

Vu et permis d'imprimer
Le Recteur de l'Académie de Paris
APPELL

BIBLIOGRAPHIE

ACHARD et LŒPER. — *Précis Anat. Path.*, 1916.

ALBARRAN. — *Arch. méd. exp.*, nov. 1897.

ANDRAL. — Sur une altération des follicules muqueux de l'estomac chez le cheval. *Rec. ou Journal de méd. vét.* Paris, 1826, ann. III, p. 391.

— *Précis d'Anat. Pathol.*, 1829,

ANNA (D'). — L'Etiologia del Cancero e la Teoria Parassiteria. *Instituto della Un. di Roma*, 1894.

ASKANAZY. — *Schrift. d. phy. ökon. gesellsch.*, XLVI, 1905, p. 127.

BAILLET. — Article Helminthes. *Nouv. Dict. méd., ch., hyg., véter.*, 1866.

BASHFORD, MURRAY, CRAMER. — *Berliner Klin. Woch.*, 13 nov. 1905, p. 1933.

BASHFORD (E.). — Sur le cancer de l'homme et des animaux. *Berlin. Klin. Woch.*, 1909, nos 36 et 37.

BECKERS (H.). — *Deutsche Z. f. Th. u. V. Path.*, XV, B. S. 57.

BEEBE (S.-P.) et J. EWING. — *Journal of med. Research.*, t. XV, f. 2, sept. 1906, p. 209.

BELL. — The natural history of Cancer. *Med. Times.* London 1918, XLVI, 173.

BELLELI. — Du rôle des parasites dans le développement de certaines tumeurs. *Progrès médical*, II, 1885, p. 54.

BELLINGHAM. — (Spiroptera ?) *Ann. of nat. histor.*, 1844, p. 102.

BENEDICTIS (DE). — *Clinica Veter.*, 1894, p. 195.

BERNARD (N.) et BAUCHE. — Filariose et athérome aortique du buffle et du bœuf. *Bul. Pathologie exotique*, t. V, n° 1, 1912.

BEWLEY. — *Journal of anat. and Phys.*, avril 1887.

BIANCHI (J.-B.). — *De nat. in hum. corp. Vitiosa morbosaque generatione hist. pars tertia*, Augustœ Taurinorum, 1749, p. 339.

Blaise. — De la dermite granuleuse. *J. de Méd. et de Ph. d'Algérie*, 1885, p. 174.
Blanchard (R.). — *Zoologie Médicale*, 1890.
— Lésions du foie déterminées par la présence de Douves. *Arch. de Parasitologie*, IV, 1901, p. 581.
Blumberg. — *Deutsche z. f. Th. und v. Path.* 1882, VIII, Bd.
Blumenthal (F.). — Etiologie parasitaire des tumeurs malignes. *Zeitschr. f. Krebsf.*, t. XVI, f. I, 1917, p. 39.
Bonduy. — Chimie biologique du Sclérostomum. *Thèse*, Paris, 1910.
Bordet (J.). — *Traité de l'immunité*. Paris, 1920, p. 695.
Borrel (A.). — Infections vermineuses et souris cancéreuses. *C. R. Soc. Biol.*, t. LVIII, 6 mai 1905, p. 770.
— Tumeurs et helminthes. Mémoire rapporté par E. Roux. *Bull. Ac. Med.*, 24 juillet 1906, p. 141.
— *Le Problème du Cancer*. Paris, 1907.
— *Bull. Assoc. Franç. pour étude du cancer*.
Séance du 15 juin 1908.
— *Ac. de Méd.*, 14 mars 1911.
— *Presse Méd.*, n° 21, 1911.
— *B. I. P.*, 1911, p. 264.
— *Revue Sc.*, 16 nov. 1912.
— *Deuxième Conf. Int. pour l'ét. du cancer*. Alcan, éd., p. 193.
Bossuat. — *Thèse Doctorat*, Paris, 1902.
Brault. — De l'origine non bactérienne du carcinome. *Arch. gén. de méd.*, 1885, II.
Breda de Haan. — *Meded's Lands Plantentium*. D. 35, 1899.
Bridré (J.). — *C. R. Soc. Biol.*, t. LXVI, 6 mars 1909, p. 376.
Bridré et Conseil. — *Bul. I. Pasteur*, 1910, p. 216, et *Bul. I. Pasteur*, 1911, p. 263.
Brumpt. — *Précis de Parasitologie*. Paris, 1913.
— Une nouvelle filaire pathogène parasite de l'homme (*Onchocerca cœcutiens* n. sp.) *Bul. Soc. Path. Exotique*, t. XII, 9 juillet 1919, n° 7.
Bugnion. — *C. R. Soc. Helvet hist. nat. à Andermatt*, 1875 et *Deutsche Z. f. Th.*, II Bd., 1876, S. 250.
Bullock et Rohdenburg. — Sarcome chez le rat et kyste parasitaire. *J. of. Med. Research*, t. XXVIII, f. 4, p. 476.
— Prolifération cellulaire et parasites des rats. *J. of Exp. Medicine*, t. XVI, f. 4, p. 527.
— *B. I. P.*, 30 avril 1913, p. 357.
— *Journal of Cancer Res.*, t. III, 1918, n° 3, p. 227.
Cazin. — Des origines et des modes de transmission du cancer (*Thèse de Paris*, 1894).
— *Revue des Mal. Cancér.*, I, 1, 1895.

Chabert. — *Traité des Mal. Vermineuses*. Paris, 1782, p. 51 et 1787, p. 62.
Chatin (J.). — *La Trichine et la trichinose*. Paris, 1883.
— *De l'étude et de la formation du kyste dans la trichinose tissulaire*. Paris, 1884.
Chandler. — *Animal Parasite*. N.-Y., 1918.
Chaumont (A.). — De l'helminthiase dans ses rapports avec les maladies infectieuses. *Thèse* Paris, 1903.
Chaussat. — *Comptes rendus Soc. de biol.*, t. I, 1849, p. 46.
— *Comptes rendus Soc. biol.*, 1849, t. I, p. 92.
Chauvrat. — *Rec. méd. Vét.*, 1890, p. 489, et *Bull. Soc. Centr. de méd. Vét.*, 1887, p. 385.
Cobbold. — *Entozoa of man and animals*. Londres, 1879.
Colin. — *Bul. Soc. de méd. vét.* Paris, 1862, p. 722.
— *Bul. de la Soc. de médecine vét.* Paris, 1867, p. 131.
Contamin(A.). — *Le cancer expérimental*. Paris, Masson, 1910.
Couénon. — Sur le parasitisme vésical. *Thèse* Paris, 1881.
Cornil et Auvray. — *Arch. Parasit.*, t. X, n° 2, 1906, p. 222.
Cornil et Ranvier. — *Manuel d'Hist. Path.* Paris, 1901.
Coy (G. W. Mc.). — *Journal of Med. Res.*, t. XXI, sept 1909, p. 285.
Cruveilhier. — *Traité Anat. Path. gén.*, 1856.
Cuénot et Mercier. — Etudes sur le cancer des souris. *C. R. Ac. des Sciences*, t. CXLVIII, 11 janvier 1909, p. 117.
Curtice (C.). — *The animal parasites of sheep*, 1890, p. 165.
Davaine. — *Mém. de la Soc. de Biol.* (2) III, 1856, p. 201.
— *Traité des Entozoaires*, 2e éd. Paris, 1877.
Dévé (F.). — Des greffes hydatiques post-opératoires. *Revue de Chirurgie*, 10 oct. 1902.
— *C. R. Soc. Biologie*, 14 octobre 1905.
Diesing. — Spiroptera hamulosa. *Syst. helm.*, t. II, n° 15, p. 217.
Doloei. — *Eph, nat. cur.* 1697-1698, dec. 2. Ann. V, VI. obs. CCLV, p. 593.
Dollfus (R.). — *Thèse* Faculté des Sciences. Paris, 1921.
Drechsler. — *Deutsche Z. f. Th.* II Bd 1876.
Drouilly. — Lettre au sujet des boutons hémorragiques des chevaux hongrois. *J. de Méd. Vét. milit.*, XIV. février 1877, p. 569.
Dumont. — *Thèse*. Toulouse, 1918.
Duplay et Cazin. — Recherches sur la nature parasitaire du cancer. *Congrès intern. d'hyg. de Londres*, 1891.
Eachran et Campbell (Mc.). — *Onchocercose et insectes*. Melbourne, 1914-1916.
Ercolani. — Observations sur le spiroptère mégastome du Cheval. *Giorn di Veterin.* Torino, 1852-1853, p. 41.

Ercolani. — *Rec. de Med. Veter.* 1853, ann. XXX, p. 451.

Ewing (J.). — *Publ. of Cornell U. Med. College.* V. VII, 1907.

Fabre-Domergue. — *Les Cancers Epithéliaux.* Paris, 1898.

— Sur une tumeur d'origine bactérienne. *C. R. Soc. Biologie.* Séance du 14 juin 1890.

Fantham. — *The animal parasites of man.* Londres, 1916.

Feuvrier-Laforêt. — Contribution à l'étude des maladies à trématodes. Thèse. Paris, 1907.

Fibiger (J.). — Cancer et Helminthes. *Zeitschrift f. Krebsf*, t. XIII 1913, p. 217.

— *B. I. P.*, 30 avril 1913, p. 355.

— Néoplasme de l'estomac du rat produit par des nématodes du genre Spiroptera. *Berl. Klin. Woch.*, 17 février 1913, p. 289.

— *Det Kgl. Danske Videnskabernes Selskab. Biol. Meddelelser*, I, 4, 1918 ; I, 9, 1918 ; I, 10, 1918; I, 11, 1918 ; I, 14, 1919.

— Etude sur les altérations provoquées dans la langue du rat par les spiroptères. *Acad. Roy. des Sc. et Lettres de Danemark*, 1919.

— *C. R. Soc. Biologie*, 13 mars 1920.

— *Rapport 3e Conférence intern. pour l'étude du cancer.* Bruxelles, août 1913.

— *C. R. Soc. Biologie*, 8 mai 1920.

— *Journal of Cancer Res.*, t. IV, oct. 1919, p. 367.

— *C. R. Soc. Biologie*, 19 juin, 1920.

— Recherches sur le Carcinome Spiroptérien et sur sa transplantabilité. *Bull. Soc. Biol.*, 24 juillet 1920, LXXXIII, n° 26.

Fibiger (J.) et (H.). Ditlevsen. — *Contributions to the biology and morphology of Spiroptera neoplastica N. S.* Copenhague, 1914.

Galli-Valerio. — *La neoformazioni nodulari nell organismo dell' omo et degli animali domestici.* Parme, 1897.

— Rôle Pathogène des Helminthes. *Centralblatt. Referate*, 1914, 61, p. 97.

Gangolphe. — *Maladies infectieuses et parasitaires des os.* Paris, 1894.

Garin (Ch.). — Fixation et mode de nutrition de quelques nématodes. *Ann. Univ. de Lyon.* Fasc. 34, 1913.

Gaylord, Harvey, Russel, Marsh, Millard. — Carcinoma of the thyroïd in the salmonoïd fishes. *Bulletin Bureau Fisch. Wash.* 1912, v. 32, 22 avril, p. 363.

Giles (G. M. J.). — On nodular disease of the intestine in Sheep.

Scientific memoirs by medical officers. Indian A. Part. VII. Calcutta, 1892.

Grassi (B.). — *Rovallesca (Como)*, 12 Cuglio 1888 et *Rec. Méd. vét.*, 1889, p. 127.

Gratia. — *Ann. de méd. vét.*, 1883, p. 465.

— Des pseudo tubercules chez les animaux domest. *Annales de méd. vét.*, 1883, p. 617.

— Des pseudo-tubercules chez les anim. dom. *Ann. de méd. vét.*, 1884, p. 624.

Grimaldi. — Contr. à l'étude de l'helminthiase nodulaire. *Hyg. de la viande.* Nov. 1912, n° 11, p. 596.

Guglielmi (M.). — *Action pathogène de quelques vers intestinaux.* Lyon, 1905.

Guiart. — *Art. in Nouveau Traité de Med. et de Th.*, 1905.

— *Précis de Parasitologie*, 1910.

Guillebeau. — *Archiv. f. Path. Anat. u. Physiol.*, CXIX, 1890, p. 106.

Guillemare. — Tœnia simulant un carcinome stomacal. *Corresp. méd.*, XI, n° 240, 30 sep. 1904, p. 11.

Haaland (M.). — Spontaneous tumours in mice. *4 th scientific report of the Imp. Cancer Res. Fund*, 1911, p. 1-113.

— *B. I. P.*, 1912, p. 302.

Hahn et Lefèvre. — *Art. Douves. Dict. encyc. des sc. méd.*, XXX, 1884.

Hannemanni (J.-L.). — Bulimus a Vermibus, in *Ephem. nat. cur.*, déc. 2, ann. VI, obs. XXXIII, 1687, p. 88.

Harrison. — Specimens of Bilharzia affecting the urinary organs (*Lancet*, 1889).

Hartmanni (P.-J.). — Anatome canis morbidi in *Ephem. nat. cur.* déc. 2, ann. VII, obs. XXXIV, 1688, p. 74.

Herrmann et Morel. — *Précis Anat. Path.*, 1914.

Hirschberg. — *Ber. Klin. Woch.*, 1892.

Jacoulet. — *Bull. Soc. Centr. méd. vét.*, 1888, p. 427.

Jensen (C.-O.). — *II^e Conf. Int. pour l'ét. du Cancer.* Alcan, éd., p. 242.

— *Zeitschr. f. Krebsf.*, t. VII, f. 1, p. 45.

— Recherches exp. sur le cancer de la souris (*Centralbl. f. Bakter*, I. Origin., t. XXXIV, n° 1, 30 mai 1903, p. 28; n° 2, 28 juin 1903, p. 122).

Joyeux. — *Helminthes et bactéries.* Thèse Nancy, 1907.

Kartulis. — *Virchow's Archiv.* CLII, p. 474, 1898.

Katsurada. — Distomum Westermanni. *Kerb. Ziegler's Beitr. z. path. anat.*, XXVIII, p. 506.

Katsurada et Fujiki. — Pathol. über Distoma pulm. *Mitt. med. Ges.* Tokio, XIII, 1899.

Kelling. — Statistique sur la fréquence des Vers intestinaux dans le cancer du tube digestif (*Wiener Klin. Woch.*, 15 juillet 1909).

Kitt (Th.). — *Monastch. f. prak.* Th. II, Bd. 1891.

Klug. — Spiroptera uncinata (*Berlin, Rud. Syn.*, p. 26-246).

Koch (Max). — Présentation de tumeurs chez les animaux (*Verhandl. der deutsch. path. Gesels.*, mai 1904).

Kudriascheff. — *Rif. in Centr. für Bakt.*, 1895. S. 681.

Lamy. — Boutons hémorragiques. *J. de m. vét. mil.*, XIV, 1876, p. 214.

Lancereaux. — *L'Herpétisme*, 1883, p. 252.

Laulanié. — *Bull. de la Soc. cent. de méd. vét.*, 1884, p. 72.

— Sur quelques affections parasitaires du poumon et leur rapport avec la tuberculose. *Arch. de Physiol.* (3) IV, 1884, p. 519.

Leclerc (Danielis Clerici). — *Hist. nat. et med. latorum lumbricorum.* Genevœ, 1715.

Le Nouënne. — *Thèse* Doctorat. Paris, 1912.

Letulle (M.). — L'*Inflammation*. Paris, Masson, p. 330.

— Anatomie path. gén. de l'inflammation. *Traité de Pathologie générale de Bouchard.*

— Bilharziose intestinale. *Extrait des Arch. de Parasitologie*, t. IX, n° 3, 1905, p. 329.

— *Précis d'Anat. Pathologique*, 1912.

Letulle et Marotel. — Etude des typhlites parasitaires. *Arch. de Parasitologie*, XII, 1909, p. 361-368.

Leuckart. — *Die Parasiten des Menschen.* Leipzig, 1863.

— *Die Parasit. des Menschen*, 2e ed., 1894.

Lewis (T. R.). — Reprinted from : *The Indian annals of med. Science*, n° 34, July 1875.

Lewin (G.). — *Arch. f. Derm.* Bd. XXVI, p. 71-87, 217, 239.

Lœb. — *Proceeding of the Path. Soc. Philadelphia*, 1904.

Loumeau. — Echinococcose rénale, *J. de méd. Bordeaux*, t. XXIV, n° 19, 1912.

Lowenstein. — *B. I. P.*, 1911, p. 265.

Lucet et Henry. — *Bul. Soc. C. Vét.*, 30 juillet 1911.

Lumière (A.). — *Problème du Cancer et Plan d'expériences.* Lyon, 1918.

Marotel. — Œsophagostomose nodulaire. *Journ. de méd. vét. et de Z.* Octobre 1908.

Marsh (M.) et Wulker (S.). — Nématodes chez des souris cancéreuses. *Zeitschr. f. Krebsf*, t. XV, 1915, p. 383-402.

Mauri. — Deux cas de Strongylose chez le Chien. *Revue Vét.*, 1889, p. 371.

Mégnin (P.). — *Les parasites et les maladies parasitaires*, 1880.
Ménétrier. — Le cancer. *Traité de médecine Brouardel et Gilbert*, 1908.
Metchnikoff. — *The new hygiene*. London. W. Heinemann, 1906.
Michaelis. — Résultats des recherches expérimentales sur le cancer. *Therap. Monats.*, oct. 1907.
Minette. — Des plaies estivales. *J. de med. vét. mil.*, XII, 1874, p. 280.
Molliard. — *Revue génér. bot.*, t. 12, 1900, p. 157.
Morgagni. — *Epist. anat.*, 1764.
Morgagni et Courten. — *Saggio dell trans. della Soc.*, R. T., t. III, p. 3.
Moniez. — *Traité de Parasitologie*. Paris, 1896.
Morot. — *Bul. Soc. Cent. méd. vét.*, 1887, p. 38.
— *Bul. Soc. Cent. méd. vét.*, 1890, p. 193.
Motz. — *Repert. der Thiermed.*, 1889, Bd 15, S. 261.
Mouchet. — Sur des lésions anatomiques produites par des nématodes. *Bul. Soc. Path. Exotique*, 1918, p. 573.
Munckenbeck. — *Adam's Woch* 1879, XIII. J., S. 229.
— *Adam's Woch*, 1880, XXIV. J., S. 87.
Muroya. — *Sem. med.*, 1913, p. 608.
Neumann. — *Traité des maladies parasitaires non microbiennes des animaux domestiques*, 2e éd., 1892.
— *Parasites et maladies parasitaires du chien et du chat*, 1914.
Nègre (L.). — *Thèse* Fac. Paris, 1910.
Neveu-Lemaire. — *Précis Parasitologie Humaine*, 1908.
— *Précis Parasitologie Animaux domestiques*, 1912.
— *Précis Parasitologie Plantes agricoles*, 1913.
Nicaise. — *Thèse* Paris, 1905.
Niclot. — Action pathogène de quelques vers intestinaux. *Thèse* de Lyon, 1905.
Ostertag (R.). — *Monatsh f. prak.* Th., I Bd, 1890, S. 64.
Park. — *The Veterinarian*, p. 710.
Petit (G.). — Tumeurs vermineuses de l'aorte du chien. *Soc. anat.*, 1902, p. 239.
— Les anévrysmes en Pathologie comparée. *Rec. de Méd. Vétérinaire*, 1905, p. 273.
— Etude histologique et pathogénique des tumeurs à spiroptères de l'estomac du cheval. *Soc. anat.*, 1907, p. 567.
— Adénomes vermineux de l'estomac du cheval. *Soc. anat.*, 1907, p. 535.
— Cysticerques et cancer de l'épiploon. *Bull. Ass. Franç. pour l'étude du cancer*, 1909, p. 25 et 28.

PETIT (G.). — *Rapport à la conférence internationale du Cancer.* Paris, octobre 1910 et *Rec. de Méd. Vét.*, 15 octobre 1910.
— Les états précancéreux et la Pathogénie du Cancer. *Académie de Médecine*, 1913. Prix Alvarenga de Piarrhy.
PERRONCITO. — *Osservatore*, 1880, nos 21 et 23.
PÉTROFF (N.). — *Traité général des tumeurs.* Pétrograd, 1910.
PIANA (G.). — *La Veterinaria*, 1881.
PLEHN (M.). — *IIe Conf. Intern. pour l'ét. du Cancer.* Alcan, éd., p. 221.
PRILLEUX. — *Bul. des séances de la Soc. Nat. d'Agric.*, XLII, 1882.
— *Annales Soc. Agr.*, 1886.
QUIN. — Des plaies granuleuses. *J. de Méd. Vét. mil.*, II, 1863, p. 88 et 164.
RABE (C.). — Tracheitis verrucosa verminosa der Hunde. *Deutsche Z. f. Th. Path.*, VIII, 1882, p. 223.
RAILLIET (A.). — *Titres et travaux*, 1889.
— Recherches expérimentales sur les tumeurs vermineuses du foie des Muridés. *Bul. Soc. Zool. France*, XIV, 1889, p. 62.
— Sur la strongylose bronchiale du cheval et sur les vers qui la détermine. *C. R. Soc. Biol.* (9), III, p. 105, 1891.
— *Traité de Zoologie médicale.* Paris, 1895.
— Œsophagostomes parasites de l'homme. *Arch. parasit.*, t. XIV, p. 562, 1912.
RALLIET ET CADIOT. — Strongylose du cœur et du poumon chez le chien. *C. R. Soc. Biol.* (9), IV, p. 482, 1892.
RAILLIET (A.) ET HENRY. — Le parasite de la dermite granuleuse des Equidés. *Bull. Soc. Path. exotique*, t. VIII, 10 novembre 1915, n° 9.
RAILLIET (G.). — Les vers dans la pathologie infantile. Thèse Paris, 1911.
RANSOM (B.) AND FOSTER (W.). — Agamonematodum Gaylordi. *U. S. Depart. of agric. Bulletin 817*, 12 may 1920.
RASPAIL (J.). — Rôle pathogène des Helminthes. Thèse Paris, 1906.
RAYER (P.). — *Arch. de Méd. comparée.* Paris, 1842, fasc. 1.
— Sur les tubercules vermineux de l'œsophage. *Arch. de Méd., comp.*, 1843.
— *C. R. Séances Soc. Biol.*, 1849, t. I, p. 128.
REDI (F.). — *Observ. circa anim. viv.*, etc... Amst., 1708, p. 203 et 227, éd. lat.
REGAUD (CL.). — Helminthes et néoplasmes chez le rat. *C. R. Soc Biol.*, t. LXII, 2 fév. 1907, p. 194.
— *Tribune méd.*, 9 mars 1907.

Renault. — *Rec. de Méd. vét.*, 1853.
Rey. — Des plaies granuleuses. *J. de Méd. vét. de Lyon*, 1864, p. 587.
Rivolta. — Natura parasitoria di alcuni fibromi et della psoriasi estivale. *Il Medico vet.*, 1868, p. 241.
— *Journal des vétérinaires du Midi*, ann. XXXII, 1869, p. 473.
Roussy et Leroux. — *Le diagnostic histologique des tumeurs*. Paris, 1921.
Ruault. — *Progrès médical* (2), t. II, 1885, p. 56.
Rudolphi. — *Ent. hist.*, t. II, p. 1, 198.
— *Synopsis*, p. 185, 266, 554, 22, 236-249.
Ruffer. — Note on the lesions produced by Oxyuris Verm. *British. med. J.*, 1901, vol. I, p. 208.
Saffro. — La Bilharziose en Egypte. *Thèse Paris*, 1914.
Saul. — *Centralblatt*. Abt. I. Original 49-1909. S. 80.
— Helminthes dans l'étiologie des tumeurs. *Centralblatt f. Bakt.*, I. Orig. 1913, t. LXXI, p. 59.
Schulze (J-H.). — *Act. phys. med nat. cur.*, t. I, 519.
Sideridis. — Sclérose périglandulaire rappelant l'aspect de certains fibromes du sein. *Thèse Doctorat*, Paris 1898.
Simonin. — *Introduction à l'étude des toxines vermineuses*, Nancy 1920.
Slye (M.), Holmes (H.) et Wells (G.) (Chicago). — Tumeurs chez la souris. *Journal of Med. Research*, t. XXX, 1914, p. 417.
Sonsino. — Bilnarzia. *Arch. gén. de Méd.*, 1876, p. 652.
Stahr. — Epithelioma de la langue chez le rat et l'alimentation à l'avoine. *Beitr. z. path. Anat. u. z. allg Path.*, t. LXI, f. 2, 30 nov. 1915, p. 169.
Studies in Cancer and allied subjects. — *The Columbia University Press*, New-York, 1912.
Talamon. — *La médecine moderne*, I, n° 32. Juillet 1890.
Tauflieb. — Distomatose. *Thèse Lyon*, 1916.
Teutschlaender. — *Zeitschr. f. Krebsf.*, t. XVI, 1917, p. 279-296.
Thomas (J.). — *Le Cancer*, Maloine 1906.
Tischler. — *Berliner deustch. bot. ges.*, 1901, p. 95.
Treutler (F.). — De vermibus filiformibus in glandulis conglobatis bronchiorum repertis. *Obs. path. anat.*, 1793, p. 10.
Tripier. — *Traité Anat. Path. générale*, 1904.
Tyzzer (E.). — *J. of. Med. Research.*, t. LXXI, oct. 1909, p. 479.
Valenciennes. — Sur des tumeurs vermineuses de l'estomac du cheval. *Compte rendu de l'Acad. des Sciences*, 1843, t. XVII, p. 71.
Vaullegeard. — Etude exp. et critique sur l'action des helminthes. *Bull. Soc. Linnéenne de Normandie*, 5e série, 4e vol. 1901.

VERDUN. — *Précis Parasitologie humaine*, 1913.
VIGEZZI. — *Giorn. di anat. fisiol. e pat.*, 1885.
VILLEMIN. — *Rec. de Méd. vét.* Paris, 1867, p. 75.
VIRCHOW'S ARCHIV. — Un cas d'épithélioma du pied et de la jambe contenant des œufs de Bilharzia, CLII, 1898, p. 474.
VISEUR. — *Rec. de Méd. vét.*, 1875, p. 881 et 882.
VOSGIEN. — Cysticerques. *Thèse Doctorat.* Paris, 1911.
WARD (H.-B.). — Influence of parasitism on the host. *Studies from the zoological laboratory. Univ. de Nebraska. U. S. A.*, juillet 1907.
WASIELEUSKI ET WÜLKER. — Dispharagus et tumeurs chez un pigeon. *Zeitschr. f. Krebsf.*, t. XVI, 1917, p. 250.
WEINBERG. — Du rôle des helminthes. *Ann. I. P.*, t. XXI, juillet 1907.
WEPFER (J.-J.). — Ventriculi tumor verminosus cum folliculo, in *Ephem. nat. cur.*, 1688, 2 déc., ann. VII, obs. XVI, p. 27.
— *Misc. nat. cur.*, 2 déc., ann. VIII, obs. I, 1689.
WERHMANN. — Sur l'action pathogène des helminthes des oiseaux. *Thèse Paris*, 1908.
WOLFF. — *Observ. chir. méd.*, livre II, obs. IV.
WOLFFHÜGEL. — *Z. u. Fleisch und Milch.*, VI, J. 1896. S. 170.
ZANCAROL. — Des altérations occasionnées par le D. hœmatobium dans les voies urinaires et le gros intestin. *Soc. méd. des hôp.* Paris, 1882.

TABLE DES MATIÈRES

Pages

INTRODUCTION. 7

CHAPITRE PREMIER. — LISTE DES HELMINTHES PRODUCTEURS DES LÉSIONS NÉOPLASTIQUES. 9
Cestodes. 10
Trématodes. 11
Nématodes. 12

CHAPITRE II. — LÉSIONS A TYPE INFLAMMATOIRE. . . . 17
Lésions inflammatoires dans l'échinococcose. 17
Lésions inflammatoires dans l'œsophagostomose. . . 19
Lésions inflammatoires dans l'oxyurose. 19
Lésions filariennes inflammatoires chez le bœuf et le buffle en Indo-Chine. 20
Lésions inflammatoires dans la cysticercose. 23
Lésions inflammatoires dans l'ascaridiose. 24
Considérations relatives à la terminologie des lésions provoquées par les helminthes. 25

CHAPITRE III. — LÉSIONS A TYPES MÉTAPLASIQUE ET HYPERPLASIQUE. 28
Lésions métaplasiques dues à *Paragonimus Westermanni*. 28
Lésions hyperplasiques d'origine trichosomienne (*cas Lowenstein*). 28
Lésions hyperplasiques d'origine bilharzienne (*cas Letulle*). 29
Considérations générales sur les lésions à type hyperplasique. 32

CHAPITRE IV. — LÉSIONS TUMORALES ÉQUIVOQUES. . . 33
Lésions d'origine bilharzienne simulant un carcinome (*cas Symmers*). 33
Lésions échinococciques (*cas Loumeau*). 34

Remarques de Dévé concernant les lésions de l'échinococcose alvéolaire. 34
Remarques de Tauflieb, Brumpt, concernant les lésions de la distomatose. 35
Considérations sur les lésions tumorales équivoques dues à des helminthes. 37
Vue d'ensemble sur les lésions étudiées dans les chapitres précédents. 39

CHAPITRE V. — Lésions tumorales a tendance maligne. (*type Borrel*). 41
Travaux de Regaud. 41
Travaux de Bridré et Conseil. 43
Travaux de Haaland. 43
Travaux de Borrel. 44

CHAPITRE VI. — Lésions tumorales malignes (*type Fibiger*). 47
Premières observations de Fibiger (*tumeur de l'estomac chez le rat*). 48
Rôle de *Spiroptera* (*Gongylonema*) *neoplastica* dans la production des lésions observées. 50
Morphologie et biologie de *Spiroptera* (*Gongylonema*) *neoplastica*. Fibiger et Ditlevsen, 1914 51
Observations ultérieures de Fibiger (*carcinome de la langue chez le rat*). 53
Sarcome à cysticerque et carcinome spiroptérien chez un même rat. 54
Considérations générales sur les travaux de Fibiger précédemment exposés. 55

CHAPITRE VII. — Les helminthes et le problème du cancer. 57
Critique des faits observés. 57
Considérations générales sur le problème du cancer. . 61
Spiroptera néoplastica et le problème du cancer. . . 62

CHAPITRE VIII. — Facteurs de la réaction néoplastique. 64
Action mécanique. 64
Action biologique 64
Action chimio-toxique. 65

CONCLUSIONS. 69
BIBLIOGRAPHIE. 73
TABLE DES MATIÈRES. 83

Imp. de la Faculté de Médecine, 15, rue Racine, Paris. — 4921-21